

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra sociální a klinické farmacie

ADHERENCE K FARMAKOTERAPII
OSTEOPORÓZY
(ADHERENCE TO PHARMACOTHERAPY OF OSTEOPOROSIS)

Diplomová práce

Vedoucí katedry: Prof. RNDr. Jiří Vlček, CSc.
Školitel: PharmDr. Magda Vytršalová, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ 2014

MARTINA SANTARIOVÁ

Poděkování

Chtěla bych poděkovat všem, kteří mi pomohli mou diplomovou práci zkompletovat. Nejprve PharmDr. Magdě Vytřísalové, Ph.D. za odborné vedení, ochotně poskytnuté rady a vstřícnost při konzultacích a vypracování této práce. Dále svým kolegyním z fakulty, které se také na projektu podílely. V neposlední řadě mé nejbližší rodině, příteli a kamarádům mimo fakultu za podporu během celého studia.

Prohlášení

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

17.6.2014

Martina Santariová

ABSTRAKT

ADHERENCE K FARMAKOTERAPII OSTEOPORÓZY

Autor: Martina Santariová

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Magda Vytřísalová, Ph.D.

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,

Katedra sociální a klinické farmacie

ÚVOD: Adherence představuje rozsah, ve kterém se pacientovo chování (užívání léčiv, dodržování režimových opatření) shoduje s radami zdravotníka. Adherence k farmakoterapii osteoporózy, zahrnující compliance a perzistenci, je stále nedostatečná.

CÍL PRÁCE: Cílem práce bylo zhodnotit subjektivně zjišťovanou adherenci k léčbě osteoporózy perorálními bisfosfonáty u českých pacientek.

METODIKA: Průřezová multicentrická studie. Sběr dat byl uskutečněn formou anonymního dotazníku v pěti osteocentrech České republiky. Výzkum byl proveden mezi listopadem 2012 a březnem 2013. Adherence byla hodnocena na základě standardizovaného dotazníku OS-MMAS (Moriskyho specifického dotazníku dodržování farmakoterapie osteoporózy).

VÝSLEDKY: Celkem se studie zúčastnilo 363 postmenopauzálních žen ve věku 55 a více let s diagnostikovanou osteoporózou či osteopenií. 133 (36,6 %) žen užívaly týdenní formy BIS (alendronát, alendronát ve fixní kombinaci s vitaminem D, risedronát) a 230 (63,4 %) žen užívaly měsíční formy BIS (ibandronát). Vysoké míry adherence dosáhlo podobné procento žen ze skupiny léčené týdně a měsíčně BIS, 67,9 % resp. 67,0 %.

ZÁVĚR: U většiny českých žen byla zaznamenána vysoká míra adherence k farmakoterapii osteoporózy. Přesto je potřeba adherenci nadále monitorovat a zařadit strategie zlepšující adherenci k léčbě osteoporózy do běžné klinické praxe.

ABSTRACT

ADHERENCE TO PHARMACOTHERAPY OF OSTEOPOROSIS

Author: Martina Santariová

Supervisor: PharmDr. Magda Vytřísalová, Ph.D.

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové,

Department of Social and Clinical Pharmacy

INTRODUCTION: Adherence is the extent to which the patient's behavior (using of medication, following recommended regimen) is in accordance with the advice of the health care provider. Adherence to pharmacotherapy of osteoporosis, including compliance and persistence, is still suboptimal.

OBJECTIVE: The objective of the study was assessing of subjectively evaluated adherence with peroral bisphosphonates used to treat osteoporosis within Czech women.

METHODS: A cross-sectional multicentre survey. Data collecting was carried out using anonymous questionnaire in five osteocenters in the Czech Republic. The research was performed between November 2012 and March 2013. Adherence was evaluated using a standardized questionnaire OS-MMAS (Osteoporosis-specific Morisky Medication Adherence Scale).

RESULTS: A total of 363 postmenopausal women aged 55 years and older with osteoporosis or osteopenia were participated in the study. 133 (36,6 %) women used weekly dosage forms of BIS (alendronate, alendronate and vitamine D in a fixed combination, risedronate) and 230 (63,4 %) women used monthly dosage forms of BIS (ibandronate). Similar higher adherence rates were achieved with once weekly and once monthly BIS, 67,9 % and 67,0 %, respectively.

CONCLUSION: Among the majority of Czech women higher extent of adherence to pharmacotherapy of osteoporosis was measured. Nevertheless it is necessary to continue monitoring adherence and implement strategies for improving adherence to pharmacotherapy of osteoporosis in routine clinical practice.

Obsah

1. ÚVOD A CÍL PRÁCE.....	9
2. ŘEŠERŠNÍ ČÁST.....	11
2.1 Osteoporóza	11
2.2 Rizikové faktory osteoporózy	12
2.2.1 Ovlivnitelné a neovlivnitelné rizikové faktory osteoporózy	12
2.2.2 Vyšší věk jako jeden z možných rizikových faktorů osteoporózy	14
2.2.3 Náchyllost k pádům – rizikový faktor následných osteoporotických zlomenin	14
2.3 Prevence osteoporózy	16
2.3.1 Primární prevence osteoporózy	16
2.3.1.1 Životospráva.....	16
2.3.1.1.1 Optimální složení stravy	16
2.3.1.1.2 Omezení nadměrné dlouhodobé konzumace alkoholu a kofeinu	21
2.3.1.1.3 Abstinence kouření	21
2.3.1.2 Dostatek vhodného dlouhodobého pohybu	22
2.3.2 Sekundární prevence osteoporózy.....	23
2.4 Léčba osteoporózy	24
2.5 Adherence – obecně.....	25
2.6 Metody hodnocení adherence.....	29
2.6.1 Metody hodnocení adherence – subjektivní	29
2.6.2 Metody hodnocení adherence – objektivní přímé	30
2.6.3 Metody hodnocení adherence – objektivní nepřímé	30
2.7 Adherence - osteoporóza.....	31
2.7.1 Vliv lékařské péče na adherenci k léčbě osteoporózy	32
2.7.2 Vliv edukace (telefonní poradenství, letáky, brožury...) na adherenci k léčbě osteoporózy	34
2.7.3 Vliv nežádoucích účinků na adherenci k léčbě osteoporózy	36
2.7.4 Vliv způsobu aplikace (lékové formy) na adherenci k léčbě osteoporózy	38
2.7.5 Vliv dávkovacího intervalu na adherenci k léčbě osteoporózy	39

2.7.6 Vliv originálních a generických LP na adherenci k léčbě osteoporózy	41
2.7.7 Vliv primární prevence na adherenci k léčbě osteoporózy	43
2.7.8 Vliv vizuálních metod na adherenci k léčbě osteoporózy	43
2.7.9 Vliv fyzioterapeutického programu na adherenci k léčbě osteoporózy	44
3. VLASTNÍ VÝZKUM	45
3.1 Metodika.....	45
3.1.1 Uspořádání.....	45
3.1.1.1 Sběr dat.....	45
3.1.1.2 Centra	45
3.1.2 Účastníci	46
3.1.3 Struktura dotazníku	46
3.1.4 Cílové ukazatele	47
3.1.4.1 Adherence založená na OS-MMAS	47
3.1.4.2 Compliance k doporučením, jak správně bisfosfonáty užívat.....	48
3.1.4.3 Osobní názory na předepsané léky na základě použití BMQ „specifické škály nutnosti a obav“	48
3.2. Výsledky	49
3.2.1 Obecné sociodemografické a zdravotní charakteristiky studovaného souboru	49
3.2.2 Charakteristiky specifické pro osteoporózu	51
3.2.3 Adherence založená na OS-MMAS	52
3.2.4 Porovnání míry adherence u týdenních a měsíčních lékových forem bisfosfonátů	56
3.3 Diskuze	57
3.3.1 Obecné sociodemografické a zdravotní charakteristiky studovaného souboru.....	58
3.3.2 Adherence založená na OS-MMAS	60
3.3.3 Porovnání míry adherence u týdenních a měsíčních lékových forem bisfosfonátů	62
4. ZÁVĚR.....	63
5. LITERATURA	64
6. PŘÍLOHY	71
6.1 Dotazník 1 – Dotazník pro pacientky s osteoporózou.....	71

Seznam zkratek

BIS	bisfosfonáty
BMD	bone mineral density; hustota kostního minerálu
BMI	body mass index; index tělesné hmotnosti
BMQ	Beliefs about Medicines Questionnaire; Dotazník důvěry v medikaci
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
EuroQoL	European Quality of Life (dotazník)
GIT	gastrointestinální trakt
GIT NÚ	gastrointestinální nežádoucí účinky
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
HRT	hormonální substituční terapie
LF	léková forma
LP	léčivý přípravek / léčivé přípravky
MMAS	Morisky Medication Adherence Scale; Moriskyho dotazník dodržování farmakoterapie
MPR	Medication Possession Ratio
NÚ	nežádoucí účinky
OS-MMAS	Osteoporosis-specific Morisky Medication Adherence Scale; Moriskyho specifický dotazník dodržování farmakoterapie osteoporózy
PDC	Proportion of Days Covered
QUALEFFO-41	Quality of Life European Foundation for Osteoporosis; Dotazník kvality života pacientů se zlomeninou obratlů
SEAMS	The Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale

1. ÚVOD A CÍL PRÁCE

Osteoporóza a její následky představují v současné době velkou zátěž pro jednotlivce, společnost i systémy zdravotní péče po celém světě včetně České republiky. [1]

Podle Českého statistického úřadu index stárí v ČR do roku 2050 vzroste, to znamená, že na 100 dětí připadne až dvojnásobek obyvatel ve věku 65 let a více, což je věková skupina nejvíce ohrožená osteoporózou. S rostoucí dlouhověkostí prevalence osteoporózy stále roste. [2, 3]

Je tedy důležité sledovat rizikové faktory, které mohou vést k tomuto onemocnění, a také se zaměřit na prevenci, aby nedocházelo k předčasnému rozvoji nemoci.

Osteoporóza se vyvíjí postupně a mnohdy bývá diagnostikována až při výskytu komplikací, tj. fraktur. Nejzávažnější komplikací osteoporózy je zlomenina krčku stehenní kosti, která vyžaduje hospitalizaci, způsobuje nepohyblivost pacienta a zvyšuje mortalitu již v prvním roce po zlomenině. [3, 4]

Celosvětově je odhadován dramatický nárůst incidence zlomenin krčku stehenní kosti (z 1,66 mil. v roce 1990 až na 6,26 mil. v roce 2050). Je klíčové zabránit vzniku, popř. opakování osteoporotických zlomenin, jelikož představují nejnákladnější položku léčby, ale také z klinického hlediska závažné problémy pro pacienta i společnost. [5]

Adherence k léčbě osteoporózy je stále nedostatečná, proto nás tato problematika zajímá. V naší práci se zabýváme zjišťováním míry adherence k léčbě osteoporózy na základě vlastní výpovědi pacienta. Vzhledem k tomu, že osteoporóza patří mezi chronická asymptomatická onemocnění, se non-adherentní chování vyskytuje podstatně častěji, než v případě léčby akutních stavů.

Zjištění míry adherence je podstatné pro zhodnocení výsledků terapie daného onemocnění. Pacienti s nízkou mírou adherence nedosahují optimálních výsledků léčby, nedochází u nich k dostatečné kompenzaci choroby, což se odráží v jejich celkovém zdravotním stavu, ale i v nedostatečně využitých finančních prostředcích vložených do terapie.

Důsledky nízké adherence mohou být dalekosáhlé. Dochází ke zvýšení rizika zlomenin, a tím ke zvyšování morbidity, mortality, invalidity a celkově se snižuje kvalita života nemocných. Pokud pacienti užívají LP podle svého laického úsudku či je neužívají vůbec, není možné dosáhnout očekávaného benefitu farmakoterapie. Lékárníci mohou výrazně ovlivnit pacientovo rozhodnutí plnit léčebná doporučení vhodnou komunikací a radami při dispenzaci léku pacientovi. [3, 4]

Cílem rešeršní části této práce bylo shrnout poznatky o adherenci a různých faktorech ovlivňujících adherenci k farmakoterapii osteoporózy na základě studií, ve kterých byla hodnocena subjektivně, tj. pomocí standardizovaných dotazníků a rozhovorů.

V práci je také popsána prevence a rizikové faktory osteoporózy. Dále jsou uvedeny typy, důvody a důsledky non-adherence a metody hodnocení adherence.

Informace k rešeršní části byly získány z primární, sekundární i terciální literatury. Hlavní klíčová slova použitá při vyhledávání v bibliografické databázi Medline byla: osteoporosis, adherence, non-adherence, compliance, non-compliance, self-reported.

Cíle praktické části:

U žen navštěvujících kvůli osteoporóze různá ambulantní centra poskytující specializovanou péči pacientům s osteoporózou:

- zjistit adherenci k léčbě perorálními bisfosfonáty používanými v léčbě osteoporózy
- porovnat míru adherence u týdenních a měsíčních lékových forem bisfosfonátů

2. REŠERŠNÍ ČÁST

Naše práce se zaměřuje na adherenci k farmakoterapii osteoporózy, proto je nutné si toto onemocnění krátce charakterizovat.

2.1 Osteoporóza

Osteoporóza je „tichým zlodějem“ vápníku, bez varování a bolesti spotřebovává naše kosti, až jsou křehké a lámou se. [6]

Podle mezinárodně uznávané definice se jedná o progresivní systémové onemocnění skeletu, kdy dochází k poklesu kostní hmoty, k poruchám mikrostruktury kostní tkáně doprovázené následným vzestupem kostní fragility. Vytváří se stav nerovnováhy mezi novotvorbou kostní hmoty a jejím úbytkem, což má za následek vznik zlomenin, které představují nejzávažnější komplikace tohoto onemocnění. [7]

Zlomeniny proximální části femuru jsou zatíženy vysokou morbiditou a mortalitou během prvního roku, přičemž až 50 % z přeživších zůstává určitým způsobem zdravotně či sociálně handicapováno. V České republice je každý rok hospitalizováno se zlomeninou proximální části femuru skoro 19 000 nemocných a mortalita v průběhu prvního roku po fraktuře dosahuje až 20 %. [7, 8]

Zlomeniny obratlů mohou vést ke ztrátě výšky nemocných, poškození fyzických funkcí, ztrátě hybnosti či schopnosti sebeobsluhy a v souvislosti s tím k rozvoji depresí, což výrazně zhoršuje kvalitu života. [8]

Podle odhadů, v současné době trpí tímto onemocněním 22 milionů žen a 5,5 milionů mužů v Evropě. V České republice se osteoporóza vyskytuje asi u 8 % všech obyvatel (tj. přibližně 850 000 lidí). Vzhledem k prodlužující se průměrné délce života, počet pacientů s osteoporózou narůstá a stává se každodenním problémem lékařů v ambulantní praxi a následně i lékárníků v lékárnách. [8, 9]

2.2 Rizikové faktory osteoporózy

Z klinického hlediska rozlišujeme primární a sekundární osteoporózu. Prvně jmenovaná forma osteoporózy nemá jednoznačně definovanou konkrétní příčinu. Patří sem osteoporóza spojená se stářím, kde se jedná o přirozený úbytek kostní hmoty v pokročilém věku, ale také postmenopauzální osteoporóza, kdy dochází ke zvýšení obrátu kostního metabolismu. [10]

U sekundární osteoporózy známe příčinu, a tu lze odstranit. Tato forma osteoporózy bývá způsobená jiným onemocněním, stavem nebo podáváním léků, které zvyšují kostní ztráty či riziko pádu. Sekundární osteoporóza se objevuje pravděpodobně častěji než primární. [8, 10]

Nejčastější příčinou sekundární osteoporózy je podávání glukokortikoidů, které zvyšují kostní ztrátu. U pacientů užívajících zmíněná léčiva se vyskytují zlomeniny častěji při vyšší BMD než u pacientů bez této medikace. [11]

2.2.1 Ovlivnitelné a neovlivnitelné rizikové faktory osteoporózy

Některé rizikové faktory vedoucí k tomuto onemocnění, lze ovlivnit a některé nikoliv. Přehled rizikových faktorů osteoporózy, které zvyšují pravděpodobnost zlomeniny, je uveden v tabulkách Tab. 1 a Tab. 2.

Tab. 1: Přehled ovlivnitelných rizikových faktorů osteoporózy.

<u>Ovlivnitelné rizikové faktory osteoporózy:</u>
<ul style="list-style-type: none">• nadměrná dlouhodobá konzumace alkoholu• kouření cigaret• nedostatek pohybu (chůze po kratší dobu než 20 minut denně)• životní styl - sedavý a pravděpodobně stresový způsob života• domácí prostředí – kluzké a nerovné povrchy, neadekvátní osvětlení• stravování – nedostatek vápníku a vitamínu D

Podle: [7] - Kanis JA, et al. 2013; [8] - Palička V, a kol. 2011.

Tab. 2: Přehled neovlivnitelných rizikových faktorů osteoporózy.

Neovlivnitelné rizikové faktory osteoporózy:
<ul style="list-style-type: none">• vyšší věk – nad 65 let• ženské pohlaví• bílá rasa – největší sklon k osteoporóze (u černé rasy nejmenší výskyt)• nadměrná ztráta tělesné hmotnosti ($BMI \leq 19$)• rodinná anamnéza zlomeniny krčku stehenní kosti• osobní anamnéza - předchozí zlomeniny (především kyčle, zápěstí, páteře)
<u>chronické užívání léčiv:</u>
<ul style="list-style-type: none">• systémová terapie glukokortikoidy (≥ 5 mg prednisonu denně nebo po dobu ≥ 3 měsíců)*¹• antikonvulziva (karbamazepin, fenytoin, fenobarbital)• nethiazidová diuretika• antikoagulancia (heparin)• cytostatika a imunomodulátory• supresivní léčba hormony štítné žlázy
<u>různá onemocnění (způsobující sekundární osteoporózu):</u>
<ul style="list-style-type: none">• revmatoidní artritida*²• neléčený hypogonadismus (předčasná menopauza, bilaterální ovariectomie)• mentální anorexie• hypopituitarismus• zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida)• dlouhodobá imobilita (např. v důsledku poranění míchy, mrtvice, svalové dystrofie, ankylozující spondylitidy)• transplantace orgánů• diabetes mellitus• poruchy štítné žlázy (neléčená tyreotoxikóza)• celiakie s malabsorpcí• laktátová intolerance• chronická obstrukční plicní nemoc (bronchitida, emfyzém)

Podle: [7] - Kanis JA, et al. 2013; [8] - Palička V, a kol. 2011.

*¹ méně NÚ se objevuje při lokálním užívání derivátů kortizolu ve formě masti nebo spreje (upřednostňujeme co nejkratší užívání kortikosteroidů nebo jejich přerušované podávání)

*² ke kostním ztrátám dochází hl. v důsledku chronického zánětu

2.2.2 Vyšší věk jako jeden z možných rizikových faktorů osteoporózy

Při výskytu výše uvedených neovlivnitelných a ovlivnitelných rizikových faktorů osteoporózy se zvyšuje pravděpodobnost vzniku osteoporotické zlomeniny. Pro představu následující tabulka Tab. 3 uvádí změny, ke kterým dochází v důsledku stárnutí a které mají vliv na kvalitu kostí.

Tab. 3: Specifické změny ve stáří ovlivňující kvalitu kostí.

<u>Ve stáří se objevují specifické změny:</u>
<ul style="list-style-type: none">• snižuje se kostní i bazální metabolismus• klesá energetická spotřeba, riziko vzniku obezity s redistribucí tukové tkáně• klesá množství kolagenu v kostech, snižuje se elasticita kostí (nižší příjem bílkovin, ubývá svalová hmota)• snižuje se vstřebatelnost vápníku ve střevě• klesá tvorba vitamínu D• nižší pohybová aktivita• snižuje se množství kostního minerálu• pomalejší štěpení bílkovin a tuků• snižuje se absorpční schopnost střeva, což může vést k malabsorpci• zpomaluje se peristaltika střev, což může vést k zácpám (podáním vápníku můžeme tyto potíže ještě prohloubit)• chybějící pocit žízně nepřispívá potřebám ledvin – dochází ke zvýšení hladin močoviny a kreatininu a ke snížení až vymizení hydroxylace vitamínu D• užívání více než 5 léků má nepříznivý vliv na příjem potravy, vstřebávání živin

Podle: [10] - Vyskočil V, 2009.

2.2.3 Náchyllost k pádům - rizikový faktor následných osteoporotických zlomenin

K vyšší náchyllosti k pádům u starších pacientů může přispět řada faktorů (např. zdravotní stav pacienta, prostředí, ve kterém se vyskytuje, návyky pacienta, přidružené choroby či léky, které užívá). Všechny tyto aspekty mohou vést ke vzniku osteoporotických zlomenin.

Většina fraktur krčku stehenní kosti vzniká následkem pádu. Tabulka Tab. 4 uvádí nejčastější příčiny tohoto rizikového faktoru, který může vést k osteoporotickým zlomeninám. [7]

Tab. 4: Přehled nejčastějších příčin pádu, které mohou vést k osteoporotickým zlomeninám.

<u>Nejčastější příčiny pádu:</u>
<ul style="list-style-type: none"> • oslabená svalová síla • poruchy koordinace tělesných pohybů (ataxie) • poruchy zraku (šedý zákal), nedostatečné osvětlení • ortostatická hypotenze • požití nadměrného množství alkoholu • nerovné, kluzké podlahy či terén (náledí), nevhodná obuv, překážky v bytě (domácí zvířata, hračky atd.) • <u>přidružené choroby</u>: obrny končetin po cévních mozkových příhodách, revmatická onemocnění, zvýšený třes při nervových chorobách, závratě či krátká bezvědomí pro onemocnění cév nebo srdce, epileptické záchvaty, komplikace diabetu mellitu (neuropatie, retinopatie) • užívání léků tlumících centrální nervový systém (hypnosedativa) • užívání léků potencujících posturální hypotenzi (antihypertenziva, diuretika)

Podle: [7] - Kanis JA, et al. 2013; [8] - Palička V, a kol. 2011.

Výše uvedeným faktorům ovlivňujícím riziko pádu se snažíme zabránit. Mezi základní opatření, která mohou eliminovat riziko pádu v domácím prostředí pacienta, řadíme: pevnou fixaci koberců k podlaze, zajištění přiměřeného osvětlení, používání protiskluzových podložek ve sprchovém koutu či vaně, židlí přiměřených výšce postavy a polic v pohodlném dosahu. [12, 13]

Měla by být zvážena nutnost užívat léky ovlivňující bdělost (hypnosedativa) a potencující posturální hypotenzi (antihypertenziva, diuretika). K podpoře rovnováhy se dá využít hůl či chodítka umožňující stabilní chůzi. Protektory kyčlí mohou snížit pravděpodobnost zlomeniny proximálního femuru v případě pádu na bok, ale nejsou pro pacienta příliš komfortní. [7]

Podle některých randomizovaných studií nošení protektorů kyčlí může markantně snížit riziko zlomenin kyčle, především u starších pacientů žijících v domovech s pečovatelskou službou. Avšak nejnovější provedené metaanalýzy (randomizovaných kontrolovaných studií) do jisté míry zpochybňují účinnost těchto protektorů. [7]

2.3 Prevence osteoporózy

Prevence vzniku osteoporózy či poklesu kostní hmoty je výhodnější než následná terapie rozvinuté nemoci, která je často spojená s ireverzibilně změněnou mikroarchitekturou kostí. Komplexní prevence minimalizuje možné zdravotní, sociální a ekonomické následky osteoporózy. Proto bychom se měli zaměřit na to, jak tomuto onemocnění předcházet.

Režimová opatření jsou významná již během kojeneckého a dětského věku a především během dospívání. Neméně důležitá jsou i v pozdějším věku, kdy dochází ke specifickým změnám, které ovlivňují vlastnosti kostí. Mezi 25-30 lety věku člověka dosahuje hustota kostní hmoty nejvyšších hodnot. Po 30. roku dochází ke ztrátě 1 % kosti ročně nezávisle na pohlaví. U žen po menopauze jsou ztráty kostní hmoty ještě vyšší, až o 4 % ročně. [7, 10]

2.3.1 Primární prevence osteoporózy

Primární prevence osteoporózy zahrnuje úpravu životního stylu, především dostatek vhodného dlouhodobého pohybu a přiměřenou životosprávu. V rámci životosprávy je nezbytné doporučení nekouřit, optimální složení stravy se zaměřením na dostatek vápníku a vitamínu D a omezení příjmu alkoholu. [8]

2.3.1.1 Životospráva

2.3.1.1.1 Optimální složení stravy

Zásadní podmínkou správného vývinu kostry v dospívání je dostatečný energetický příjem. Různé stavy podvýživy mohou vést k úbytku kostní hmoty. Zejména dostatek vápníku, vitamínu D a proteinů ve stravě přispívá ke zdravým kostem, čímž se snižuje riziko vzniku osteoporózy a následných zlomenin. [14]

Vápník

Hladina vápníku v krvi je řízena hormonálně (kalcitriolem a parathormonem) a vitamínem D. U populace nejvíce ohrožené osteoporózou (tj. u pacientů 50 let) se doporučená denní dávka vápníku pohybuje v rozmezí 1000-1200 mg, ačkoliv denní dávka pro maximální absorpci vápníku by měla být nižší než 500 mg. [15]

Potřeba vápníku se během života mění (viz. Tab. 5), záleží na věku a na aktuální životní situaci.

Tab. 5: Doporučený denní příjem vápníku u všech věkových kategorií.

<u>Doporučený denní příjem vápníku:</u>	<u>Mg:</u>
• novorozenci a děti	300-700
• dospívající	800-1200
• ženy od 19 let do menopauzy, muži 19-65 let, postmenopauzální ženy pod 65 let užívající HRT	1000-1200
• těhotné a kojící ženy	1500-2000
• postmenopauzální ženy bez HRT, ženy a muži nad 65 let	1300-1500

Podle: [7] - Kanis JA, et al. 2013; [16] - Nowson CA, 2010.

Při léčbě vápníkem je nutné kontrolovat kalcémii a kalciurii a zvážit možné kontraindikace. Nedostatečně kompenzovaný diabetes vede k vysokým ztrátám kalcia osmotickou diurézou, proto je žádoucí omezit příjem sacharidů. I pacienti s hypertenzí mívají vyšší ztráty vápníku močí než lidé s normálním krevním tlakem. Snížením příjmu soli omezíme ztráty vápníku při natriuretickém účinku soli a zároveň přispějeme ke snížení krevního tlaku. [8, 10]

Zvláštní pozornost by měla být věnována starším pacientům nebo pacientům s renálním selháním, protože se u nich v důsledku nadměrné suplementace vápníkem zvyšuje riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění (jako je např. infarkt myokardu). Navíc příjem nadměrných dávek vápníku zvyšuje riziko výskytu ledvinových kamenů (nephrolitiázy). [15]

Monoterapie vápníkem se nedoporučuje u pacientů s těžkou osteoporózou doprovázenou vertebrálními zlomeninami, u kterých je vhodná komedikace vápníku s antiresorpčními léky. [15]

Preferujeme potravinové zdroje vápníku. Suplementace vápníkem je nutná u pacientů, kteří nemají dostatečný příjem vápníku ze stravy a mají vysoké riziko osteoporózy. Dávky vápníku je vhodné rozdělit do menších dávek a užívat je v odpoledních a podvečerních hodinách, protože vápník se lépe vstřebává v noci. Následující tabulka Tab. 6 uvádí obsah vápníku ve vybraných potravinách. [8]

Tab. 6: Obsah vápníku ve vybraných potravinách.

Druh potraviny (100g):	Obsah vápníku v mg:
• kravské mléko	125
• mák	1400
• jogurt	180
• tvaroh (jemný tučný)	366
• sýr ementál	1000
• sýr eidam	690
• tavený sýr 30%	420
• sardinky v oleji	354

Podle: [17] - Kocián J, 1995.

Optimálním zdrojem vápníku jsou mléčné výrobky, hl. kysané (např. jogurt, kefír). Kyselé prostředí (přítomnost laktózy, citrátů) zvyšuje jeho absorpci. Proto se doporučuje do stravy zařadit i kyslejší potraviny (např. ovocné šťávy, mošty, kyselé zeleninové saláty). [6, 8, 18]

Kdežto podávání kortikoidů, nedostatek vitamínu D či estrogenů a vysoký příjem lipidů či sacharidů jeho vstřebávání snižují. Také velké množství fosfátu (obsažené v nápojích typu koly, masných výrobních či limonádách) se váže na vápník a tím snižuje jeho absorpci ve střevě. Proto by se měl příjem těchto potravin snížit na minimum, aby byl zachován ideální poměr vápníku k fosfátu, tj. 1:1. [7, 18]

Pacienti by se měli vyhnout pokrmům obsahujícím kyselinu šťavelovou, která pevně váže vápník ve střevě a vytváří tak nerozpustné sloučeniny. Také užívání multiminerálních přípravků v kombinaci s vápníkem není vhodné – snižuje se tak dostupnost jednotlivých minerálů. [6]

Vitamin D

Vitamin D podporuje kostní tvorbu zlepšením absorpce vápníku a fosfátu ve střevě, kókarboxylaci osteokalcinu v játrech a mineralizaci osteoidu. [1, 10]

Je známo, že vitamin D hraje klíčovou roli při zvyšování svalové síly, zlepšení rovnováhy a snížení výskytu zlomenin následkem pádu. Nedostatek tohoto vitamínu u starší populace způsobuje úbytek svalové hmoty (sarkopenii), svalovou slabost a také vede ke snížené absorpci přijímaného vápníku. Základní zdroje vitamínu D obsažené v potravě uvádí tabulka Tab. 7. [15]

Tab. 7: Základní zdroje vitaminu D v potravě.

Druh potraviny:	Obsah vitaminu D* (IU):
• čerstvý losos	600-1000
• uzený losos	100-250
• sardinky (v konzervě)	300-600
• makrela (v konzervě)	250
• tuňák (v konzervě)	236
• olej z tresčích jater	400-1000 (v polévkové lžíci)
• houby shiitake (čerstvé)	100
• houby shiitake (sušené)	1600
• houby ostatní (čerstvé)	76
• vaječný žloutek	20 (v 1 žloutku)
• máslo	52
• sýr (ementál)	44

Podle: [19] - Rizzoli R, et al. 2013.

* kde není specifikováno – obsah vitaminu D ve 100g

V potravě přijímáme vitamin D₂ (ergokalciferol) a vitamin D₃ (cholecalciferol).

Vitamin D₂ se v kůži vlivem ultrafialového záření přemění na vitamin D₃. Do 65 let je hlavním zdrojem tohoto vitaminu slunění. U populace staršího věku je pobyt na slunci z různých důvodů omezen (např. pacienti v domovech důchodců, se zhoršenou mobilitou až imobilitou, v léčebnách dlouhodobě nemocných), proto je u nich přirozená tvorba vitaminu D snížena. Z těchto důvodů se doporučuje jeho suplementace v období zimních měsíců. [1, 8]

Podle Společnosti všeobecného lékařství v rámci ČLS JEP je potřeba podávat vitamin D v dávkách nejméně 800 IU denně (až do 1200, příp. 2000 IU denně). Dávku je možné kumulovat např. do týdenní dávky nebo suplementovat kumulativně v maximálně v tříměsíčních časových intervalech. Doporučené denní dávky vitaminu D prezentované vybranými odbornými institucemi v zahraničí se značně liší, přehledně viz. Tab. 8. [8]

Tab. 8: Doporučené denní dávky vitaminu D u vybraných věkových kategorií a v období těhotenství či kojení. Uvedené doporučené denní dávky vitaminu D jsou vyjádřeny v mezinárodních jednotkách IU.

	19-50 let	51-60 let	61-70 let	> 70 let	těhotenství či kojení
Nordic Dietary Recommendations	300	300	400	400	300
Dutch Health Council	400	400	400	800	400
Belgian Health Council	400-600	400-600	400-600	600	800
Institute of Medicine	600	600	600	800	600
US Endocrine Society	600	600	600	800	800
Swiss Federal Nutrition Council	600	600	800	800	600

Podle: [19] – Rizzoli R, et al. 2013.

Bylo zjištěno, že samotné podávání vitaminu D může snížit riziko vzniku zlomenin za předpokladu, že přijímaná denní dávka je větší než 700 IU. [20]

Podle studií, ve kterých sledovaní pacienti užívali nepřiměřeně velké roční dávky vitaminu D, bylo zaznamenáno zvýšené riziko zlomenin kyčle a také pádů. [21, 22]

Proteiny

Z hlediska prevence i léčby osteoporózy se má množství proteinů denně přijímaných v potravě pohybovat do 1-1,5 g na 1 kg hmotnosti člověka. Snížený příjem bílkovin může negativně ovlivňovat integritu a funkce různých orgánů či systémů včetně kosterních svalů a kostí. [7]

Naopak nadbytek proteinů může způsobit nadměrné vylučování aminokyselin a tím i kalcia močí. Dostatečný příjem bílkovin je nezbytný pro udržení funkce pohybového aparátu, ale také snižuje míru komplikací u pacientů s nedávno prodělanou zlomeninou kyčle (jako jsou proleženiny, vážné anémie, přidružené infekce plic či ledvin). Dostatečný příjem proteinů může navíc zkrátit dobu pobytu v nemocnici u takto postižených pacientů. [7]

2.3.1.1.2 Omezení nadměrné dlouhodobé konzumace alkoholu a kofeinu

Nadměrná konzumace alkoholu snižuje absorpci důležitých stavebních prvků pro kost a poškozuje játra, která jsou orgánem pro aktivaci vitamínu D. Alkohol přímo poškozuje kostní buňky. Chronická konzumace alkoholu ovlivňuje prostorovou i svalovou koordinaci a zvyšuje riziko pádů, což může mít závažné důsledky především u starších lidí. [7]

Kofein snižuje absorpci vápníku ve střevě svými diuretickými účinky, které zvyšují tvorbu moči, a tím ztrátu vápníku i hořčíku. Proto lidé, kteří pijí kávu, by měli vypít nejméně jednu sklenici mléka za jeden šálek kávy, aby stabilizovali vápníkovou hladinu. Navíc slazená káva (kombinace kofeinu a cukru) negativně ovlivňuje kostní bilanci. Měli bychom mít také na mysli, že i léčiva např. analgetika (aspirin) či potravinové doplňky obsahují kromě jiného také kofein. [10, 23]

2.3.1.1.3 Abstinence kouření

Kouření cigaret je závažným zdravotním problémem ve většině zemí Evropy. Prevalence kuřáctví je obecně vyšší u populačních skupin s nižším sociálním postavením.

U postmenopauzálních žen, které vykouřily jednu krabičku cigaret denně, došlo ke snížení BMD asi o 10 % oproti nekuřáčkám. Ženy, které kouří, bývají většinou hubenější, menopauza u nich nastupuje o 1-2 roky dříve, mají zvýšený metabolismus estrogenů a častěji u nich dochází ke zlomeninám. Škodlivý vliv kouření na riziko zlomenin je kvůli nedostatku slunečního záření výraznější u osob žijících ve vyšších zeměpisných šířkách (např. v severní Evropě), než je tomu u osob žijících v nižších zeměpisných šířkách (např. v jižní Evropě). [7, 24]

Kouření cigaret je spojeno se snížením kostní denzity (BMD) a zvýšeným rizikem zlomenin. Provedené studie definují několik základních patofyziologických mechanismů, které predisponují kuřáky k úbytku kostní hmoty. Tyto mechanismy zahrnují např. změny v metabolismu kalciotropních hormonů a intestinální absorpce vápníku, dále poruchy regulace tvorby a metabolismu pohlavních hormonů či změny v metabolismu hormonů kůry nadledvin a také přímé účinky na kostní buňky. Kromě toho existují důkazy, že kouření cigaret je reverzibilním rizikovým faktorem osteoporózy i následných zlomenin. [24]

U kuřáků je počet zlomenin přibližně dvakrát vyšší než u lidí, kteří nekouří. Asi 5 % zlomenin krčku stehenní kosti má za příčinu kouření. Zvýšené riziko se týká zlomenin páteře a kyčle, netýká se předloktí. Také bylo prokázáno, že hojení zlomenin u kuřáků je pomalejší než u nekuřáků. [24]

2.3.1.2 Dostatek vhodného dlouhodobého pohybu

Pro normální strukturu kostry je nezbytná její stimulace pravidelnou pohybovou aktivitou. Nejlepší je pravidelné cvičení s rovnoměrnou intenzitou, přiměřené věku a zdravotnímu stavu pacienta. [7]

Přiměřený pohyb zvyšuje svalovou sílu, přispívá k posílení kosterního svalstva, uvolňuje svalové spazmy a pomáhá udržovat ideální hmotnost. Cvičení s hmotnostní zátěží, horské túry nebo chůze do schodů jsou nejefektivnější pro zesílení kostí. Pohyb by neměl být spojen s rizikem dopadů z větší výšky, zvedáním těžších předmětů a činnostmi prováděnými ve flexi a rotaci páteře. [7, 8]

Fyzická aktivita snižuje počet zlomenin krčku femuru o 20-60 % u obou pohlaví. Bylo prokázáno, že lidé, kteří pravidelně cvičí, při vzniku zlomeniny trpí bolestí kratší dobu a celková rekonvalescence je u nich rychlejší. [25, 26]

Ženy s nižší hmotností a svalovým objemem mívají méně kostní hmoty a také produkují méně estrogenu. Porovnávací studie prokázaly, že pevnější kosti se vyskytují u žen s pravidelnou chůzí, přičemž stačí půlhodina denně. [7]

U pacientů, kteří jsou více pohybově postiženi, je velmi žádoucí spolupráce s fyzioterapeutem. Vhodné mohou být i edukační programy v kombinaci se cvičením ve skupině, pacienti tak mohou být více motivováni.

Pohybová aktivita stimuluje prokrvení svalů a stabilizuje krevní tlak, což snižuje riziko dezorientace u starších lidí a následně i riziko pádu, který bývá bezprostřední příčinou osteoporotických zlomenin. Nejčastější příčiny pádu, které mohou způsobit osteoporotické zlomeniny, jsou uvedeny v části 2.2.3 v tabulce Tab. 4. U starších lidí, kteří se věnovali taichi, došlo ke snížení rizika pádu o 47,5 % a neměli z něj takové obavy. [25, 26]

2.3.2 Sekundární prevence osteoporózy

V rámci sekundární prevence jde především o časný záchyt onemocnění, ke kterému by mělo docházet při preventivních prohlídkách či jiných vyšetřeních hodnotících klinický stav pacienta, osobní či rodinnou anamnézu. [8]

Pomocí metody FRAX[®] (Fracture Risk Assessment Tool), kterou vyvinula Světová osteoporotická organizace ve spolupráci s WHO, lze posoudit absolutní individuální riziko osteoporózy pacienta v příštích deseti letech. Výstupem této metody je pravděpodobnost prodělaní zlomeniny v oblasti kyčle a pravděpodobnost prodělaní hlavní osteoporotické zlomeniny (klinické zlomeniny obratle, distálního předloktí, fraktury v oblasti kyčle a paže) během nadcházejících 10 let. Metodu lze použít i bez znalosti BMD a některé její verze je možné stáhnout do počítače pro ambulantní užití. [27]

Pokud se nám tedy potvrdí podezření na osteoporózu na základě klinického stavu pacienta či metody FRAX[®], měli bychom pacienta odeslat na specializované pracoviště ke změření BMD pomocí dvouenergetické rentgenové absorpciometrie, která stanoví nebo vyloučí diagnózu. [8]

2.4 Léčba osteoporózy

I když je k dispozici účinná farmakoterapie, počet zlomenin kyčle stále narůstá. Dostatečná adherence k terapii osteoporózy výrazně snižuje riziko zlomenin. [28]

Osteoporóza vyžaduje dlouhodobou léčbu. Zdravotníci by měli monitorovat léčbu pacientů, aby nedocházelo ke vzniku zlomenin či se snížil jejich výskyt na minimum. Tohoto cíle dosáhneme udržením, lépe zvýšením BMD a kvality kostní tkáně. [29]

Strategie léčby závisí na tom, jak velké je riziko zlomenin. Prvořadá je nefarmakologická léčba, která je současně i prevencí. Tato léčba zahrnuje vyváženou stravu bohatou na vápník, adekvátní pohybovou aktivitu, maximální omezení toxických vlivů (především kouření cigaret a nadměrnou konzumaci alkoholu) a preventivní opatření týkající se pádů. Farmakoterapeutická základní léčba představuje suplementaci vápníkem a vitamínem D. Specifická léčba osteoporózy je indikována u žen s denzitometricky podloženou osteoporózou a se sníženým BMD, utrpí-li osteoporotickou frakturu. [29]

Podle dominujícího účinku na kostní buňky se specifická léčba osteoporózy dělí na antiresorpční a osteoanabolickou. Antiresorpční léčiva (bisfosfonáty, raloxifen, denosumab, HRT) zamezují odbourávání kostní hmoty a měli by se užívat alespoň dva roky. Nejčastěji předepisovanými léčivy k léčbě osteoporózy jsou bisfosfonáty v perorální (alendronát, risedronát, ibandronát) nebo intravenózní (ibandronát, zoledronát) lékové formě podávaná v různých dávkovacích intervalech. Osteoanabolická léčiva (intermitentně užívaný parathormon) stimulují novotvorbu kostní hmoty. Stroncium-ranelát působí duálním mechanismem účinku, tj. antiresorpčně i osteoanabolicky. [29]

2.5 Adherence - obecně

Adherence představuje rozsah, ve kterém se pacientovo chování (užívání léčiv, dodržování režimových opatření) shoduje s doporučením lékaře či lékárníka. [30]

Ve většině odborných prací je adherence chápána buď jako synonymum compliance nebo jako nadřazený pojem pro compliance a perzistenci. Pro účely naší práce budeme považovat adherenci za nadřazený pojem zahrnující compliance a perzistenci. [30]

Odhaduje se, že jen polovina pacientů užívá dostatečné množství léčiva k dosažení terapeutického efektu. Adherence u seniorů v ČR je nižší než v jiných evropských zemích (např. ve Švédsku, Norsku, Francii či Itálii). [31]

Mezi důsledky non-adherence řadíme vyšší nárůst morbidity, mortality, celkových nákladů potřebných na léčbu nemocných a další aspekty, které detailněji shrnuje následující tabulka Tab. 9. [32]

Tab. 9: Přehled důsledků non-adherence k léčbě.

<u>Důsledky non-adherence:</u>
<ul style="list-style-type: none">• opoždění léčby• „rebound fenomén“ při náhlém vysazení léčiva• snížení terapeutické odpovědi (neúčinnost léčby, zvýšení rizika komplikací, rezistence k léčbě, dekompenzace nebo relaps choroby)• zvýšení rizika NÚ, interakcí• předávkování (akutní intoxikace, závislost)• riziko hospitalizace• snížení kvality života

Podle: [28] - Seeman E, et al. 2007; [33] - Vytršalová M, 2009.

Rozlišujeme dva typy non-adherence: pacient užívá nesprávné množství léčiva (viz. Tab. 10) nebo jej užívá nesprávným způsobem (viz. Tab. 11).

Tab. 10: Non-adherence - nesprávné množství léčiva.

<u>Nesprávné množství léčiva:</u>
<ul style="list-style-type: none">• jednoznačné odmítnutí léčby• předčasné ukončení léčby• vynechávání jednotlivé dávky/dávek• „lékové prázdniny“ – užívání léčiva je přerušeno po dobu nejméně 3 dnů• poddávkování nebo předávkování (jednorázové nebo dlouhodobé)• compliance „z bílého pláště“ – užívání léčiva jen před návštěvou lékaře

Podle: [33] - Vytřísalová M, 2009.

Tab. 11: Non-adherence - nesprávný způsob užívání léčiva.

<u>Nesprávný způsob užívání léčiva:</u>
<ul style="list-style-type: none">• nesprávný způsob užití léčiva ve vztahu k potravě• nesprávný způsob užití léčiva ve vztahu k denní době• nesprávný způsob aplikace (inhalační a injekční lékové formy)• nevhodná manipulace s lékem (drcení retardovaných tablet, špatné uchovávání)• nevhodné kombinování s volně prodejnými léčivy či potravními doplňky

Podle: [33] - Vytřísalová M, 2009.

Pacient může neúmyslně vynechat dávku léčiva (není schopen pochopit léčebný režim nebo není schopen správné manipulace s lékem), nebo naopak může úmyslně vynechat dávku z důvodu nedostatečné motivace k léčbě nebo obavám z NÚ léků. Čím méně pacient dodržuje předepsaný režim, tím spíše přestane dané léčivo užívat úplně. Důvodů non-adherence k léčbě existuje celá řada, přehledně viz. Tab. 12. [28, 34]

Tab. 12: Shrnutí nejčastějších důvodů non-adherence k léčbě.

Nejčastější důvody non-adherence:
<ul style="list-style-type: none">• prosté zapomenutí• nežádoucí účinky nebo obava z nežádoucích účinků• nedostatek motivace k léčbě• polyfarmakoterapie• momentální nedostupnost léků („nejsou po ruce“)• doplatek na léky• problémy s aplikací nebo polykáním léků• obava ze závislosti na lécích• obava z interakcí s alkoholem či jinými léky

Podle: [28] - Seeman E, et al. 2007; [33] - Vytřísalová M, 2009.

Naopak nejčastější důvody adherence – pacient důvěřuje lékaři, může mít strach z případných komplikací, které by se mohly vyskytnout při nedodržování léčby nebo chtějí mít svou nemoc pod kontrolou. Nesprávné užívání léčiv může mít závažné důsledky (viz. Tab. 9). [33]

Farmaceuti by měli spolupracovat s pacientem, podporovat jeho správné užívání léčiv. Mezi nejefektivnější přístupy podporující adherenci k léčbě patří interaktivní a vizuální metody zaměřené prakticky (zpětná vazba, monitorování léčby, poučná videa) než jen pouhé podávání informací k dané léčbě. [35]

Nejdůležitější strategie, které mohou zvýšit adherenci k dlouhodobé léčbě, patří hlavně motivace a edukace pacientů, jednoduché dávkovací režimy, telefonické konzultace či upomínky a vtažení pacienta do léčebného procesu (self-monitoring). [36]

Klíčová je role lékárníků v budování důvěrného vztahu s pacientem a jejich vzájemná spolupráce týkající se jeho celkového zdravotního stavu. Lékárník by měl aktivně naslouchat jeho problémům a snažit se pochopit, jak pacient svou nemoc vnímá. Také by měl respektovat preference pacienta a přistupovat ke každému nemocnému individuálně. Navíc ze zákona je dáno, že pacient by měl být v lékárně řádně poučen o správném užívání a uchovávání léků. [37]

Na druhé straně by si pacient měl uvědomit, že je zodpovědný za své vlastní zdraví, měl by pochopit proč je užívání léků pro něj důležité, že sám může významně ovlivnit průběh nemoci. Mimo to je pro pacienta podstatná také dostupnost zdravotnické péče a náklady spojené s léčbou. Vysoké doplatky na léky mohou způsobit nevyzvednutí daných léků v lékárně, jejich nepravidelné užívání či užívání nižších dávek. Pacienti lépe přijímají účinná léčiva s minimálními NÚ. Pokud je u nich potřebná dlouhodobá terapie daného onemocnění, preferují léčiva podávaná jednou, maximálně dvakrát denně. [38]

U starších pacientů s polyfarmakoterapií je výhodné používání diářů nebo dávkovačů léků, které zabrání případnému opomenutí si vzít léky. [7]

Podávání fixní kombinace léčiva (např. alendronátu s vitaminem D₃) v jedné tabletě také může pozitivně ovlivňovat adherenci a zároveň snižuje náklady na léčbu ve srovnání s podáváním obou léčiv odděleně. [7]

2.6 Metody hodnocení adherence

Nejúčinněji můžeme změřit adherenci pomocí kombinace několika metod, hodnocení je tak více celistvé. Pokud však jde o hodnocení výsledků jednotlivých metod, jsou obtížně srovnatelné. [34]

2.6.1 Metody hodnocení adherence - subjektivní

Mezi subjektivní metody, které nás v této práci nejvíce zajímají, řadíme standardizované dotazníky a rozhovory s pacienty. [33]

Standardizovaný dotazník i rozhovor má přesně předepsané otázky i jejich pořadí. Vhodná formulace otázek je klíčová pro správné porozumění respondentem. Zkoumané osoby jsou vybírány podle určitých a pevně stanovených kritérií. [39, 40]

Otázky v dotazníku jsou většinou uzavřené (odpověď se vybírá pouze z nabízených možností), zřídka se objevují polouzavřené (předepsané varianty nebo možnost formulace vlastní odpovědi) či otevřené (respondent může vyslovit vše, co považuje za důležité). Uzavřené standardizované otázky zjednodušují vyplnění dotazníku na pouhé zaškrtnutí odpovědi, tím mohou zvýšit přesnost i zjednotit samotné zpracování výsledků. Na druhou stranu uzavřené standardizované otázky nemusí vždy uspokojivě vyjádřit vlastní názor pacienta, což může ovlivnit jeho ochotu spolupracovat. [39, 40]

V případě standardizovaného rozhovoru je nutná předchozí příprava a proškolení osoby, která povede rozhovor s pacientem. Tazatel by měl umět zkoumané osobě naslouchat, vyjádřit patřičný zájem a získat si tak důvěru. Přílišné sebevědomí výzkumníka může být na škodu, pokud nedovede potlačit své vlastní názory, čímž může ovlivnit celý výzkum. Výhodou standardizovaného rozhovoru je, že získané odpovědi se dají dobře statisticky zpracovat stejně jako v případě standardizovaného dotazníku. [39, 40]

Pomocí standardizovaného rozhovoru i dotazníku můžeme zjistit důvody non-adherence, naopak nevýhodou subjektivních metod hodnocení adherence je možné nadhodnocení výsledků. [33]

Důležitý je, výběr typu rozhovoru či dotazníku, který pro nás bude nejužitečnější, přinese nám žádané poznatky. Můžeme také použít kombinaci typů rozhovorů či dotazníků.

Pro úplnost uvádíme další metody, které mohou hodnotit adherenci.

2.6.2 Metody hodnocení adherence – objektivní přímé

Přímou objektivní metodou hodnocení adherence je měření (monitorování) koncentrace určitého léčiva nebo jeho metabolitů v krvi či moči. Zmíněná metoda může odhalit toxické koncentrace daného léčiva v krvi či moči. Jedná se o invazivní drahou metodu, je tedy spíše nepraktická. Neuplatní se u hodnocení dlouhodobé adherence k léčbě, protože znázorňuje pouze krátkodobou adherenci. [33, 41]

2.6.3 Metody hodnocení adherence – objektivní nepřímé

Mezi objektivní metody, které hodnotí adherenci nepřímo, řadíme elektronické počítání tablet a analýzu databáze vyzvednutých receptů. [33, 41]

Asi nejčastěji používanou metodou k hodnocení adherence (obecně) je právě analýza databáze vyzvednutých receptů. Tato metoda hodnotí delší časové období, je tedy vhodná pro zjišťování perzistence k léčbě. Nevýhodou této metody je, že neodliší ukončení léčby z jiného důvodu, než je non-adherence pacienta. V České republice nejvíce údajů k hodnocení adherence tímto způsobem poskytuje Všeobecná zdravotní pojišťovna, u které je registrováno přibližně 60 % populace. [33, 41]

Uvedenou metodu lze kvantifikovat ukazatelem MPR (Medication Possession Ratio) a PDC (Proportion of Days Covered). Ukazatel MPR je definován jako poměr počtu užitých či dostupných dávek léčiva během určitého období k počtu dávek, které by měly být v daném období užity. Ukazatel PDC uvádí dobu, která je plně pokryta léčbou. [30, 42]

Další metodou hodnocení adherence je monitorovací zařízení typu MEMS (Medication Event Monitoring System), které se používá v zahraničí mnohem déle než v České republice. Jedná se o elektronické lékovky používané k měření a analýze adherence u ambulantních pacientů. MEMS lékovky jsou odolné vůči vniknutí dětí a zaznamenají datum a čas vždy, když pacient otevře a uzavře lahvičku. Nemáme však jistotu, že pacient daný lék opravdu užije. Existují dvě možnosti TrackCap[®] a SmartCap[®]. Oba typy bezdrátově přenášejí data. SmartCap[®] je vybaven LCD odečtem, který zobrazuje počet dávek přijatých v uplynulých 24 hodinách a dobu, která uplynula od posledního podání. Obě varianty mají standardní nádoby v různých velikostech. Tuto metodu nelze použít u pacientů, kteří používají dávkovače léků. Naopak výhodou je, že umožňuje hodnotit i dávkovací interval. [43, 44, 45]

2.7 Adherence – osteoporóza

Adherence k léčbě osteoporózy je, i přes snahu všech zdravotníků zvýšit povědomí o tomto problému, stále nedostatečná. Podle klinických studií přibližně 50 % pacientů přeruší nebo ukončí léčbu osteoporózy do jednoho roku od začátku léčby, což je horší skóre než u řady jiných chorob. Důvodem je převážně asymptomatický průběh této nemoci a nutnost užívat léky pravidelně. [28]

Nízká perzistence k léčbě osteoporózy se vyskytuje již po třech měsících léčby, což naznačuje potřebu včasného monitorování. Podle některých studií předchozí zlomeniny mohou mít vliv na vyšší perzistenci k léčbě tohoto onemocnění. Zda jsou více perzistentní muži či ženy není z žádné studie zcela patrné. [28, 36]

Obecně nižší socioekonomický status je spojován s non-adherencí u perorální léčby osteoporózy. I kognitivní poruchy nepříznivě ovlivňují adherenci k perorální léčbě u různých chronických onemocnění včetně osteoporózy. [36]

Většina pacientů potřebuje být přesvědčena, že má nějaký zdravotní problém, který vyžaduje určité řešení, a že navrhovaná léčba je bezpečná. Někteří pacienti vnímají léky jako nepřírodní umělé substance, které je mohou nějak poškodit a zanechat tak neblahé následky po fyzické i psychické stránce, nebo se jim nezamlouvá pocit, že jejich zdravotní stav závisí na užívání medikace. [36]

U pacientů, kteří méně věří v účinnost terapie, je vyšší pravděpodobnost non-adherence. Souvislost s různými formami sociální podpory a adherencí k léčbě osteoporózy nebyla zaznamenána. Pomoc druhých (např. vytáhnout lék z krabičky či samotné připomenutí si vzít lék) však může usnadnit užívání léků zejména u slabých lidí starších generací či se zhoršenými kognitivními funkcemi. [28, 36]

Zaměřili jsme se na adherenci k osteoporóze, která byla zjišťovaná vlastní výpovědí pacientů, tj. pomocí standardizovaných dotazníků a rozhovorů.

2.7.1 Vliv lékařské péče na adherenci k léčbě osteoporózy

Studie provedená v Polsku během let 2007-2008 zjišťovala sociální kompetence lékařů, které byly měřeny polským standardizovaným dotazníkem (Social Competence Questionnaire). Průzkumu se zúčastnilo 42 lékařů a 656 pacientů. Průměrný věk nemocných byl 68 let. Pro studii byl vybrán alendronát 70 mg jednou týdně. Pacienti byli poučeni o osteoporóze a možných léčebných metodách. Poté byli rozděleni do dvou skupin: skupina A (576 pacientů) představovala dobrou adherenci (užívání léku více než 9 měsíců) a skupina B (88 pacientů) špatnou adherenci (užívání léku méně než 9 měsíců). Schopnost lékaře obstát v náročných mezilidských situacích byla vyšší u skupiny A, kdežto jejich asertivita byla vyšší u skupiny B. Přijetí nemoci a akceptování navrhované léčebné metody byly častěji zaznamenány u pacientů ze skupiny A (56 %) než ze skupiny B (33 %). Sociální dovednosti lékařů mohou ovlivnit pacientovu adherenci k doporučené terapii a jejich důvěrnější vztahy s pacienty eliminují pocity strachu a zvyšují pacientovu adherenci. [46]

Důvěra pacienta v lékaře zahrnuje pacientovo vnímání, jak s ním lékař komunikuje, zda pozorně poslouchá jeho obavy a snaží se nalézt řešení daných problémů. [36]

Velký počet jedinců s rizikem zlomenin je stále nediagnostikováno, a tím pádem i neléčeno. Doporučují se častější kontroly u lékaře, sledování a informování pacienta o výsledcích léčby. Tím můžeme pacienta dostatečně motivovat, že daná terapie má smysl a zkvalitní mu život. Důležitost pravidelných návštěv lékaře a jeho péče o pacienty je doložena následující velkou longitudinální studií probíhající v období: říjen 2004 až prosinec 2009. Studie byla zaměřená na postmenopauzální ženy s farmakologickou léčbou osteoporózy (užívající alendronát, risedronát, ibandronát, kalcitonin, raloxifen nebo teriparatid), které poskytly údaje o zdravotnické péči shromážděné pomocí dotazníku po jednom roce sledování. Celkem bylo sledováno 2528 žen (91% bělošky, 3,1% Hispánky, 2,3% černošky, 1,1% Asiatky a 2,1% americké indiánky), jejichž průměrný věk byl 65 let. Patientky, které nepokračovaly v léčbě, méně navštěvovaly svého lékaře než patientky, které léčbu nepřerušily. [47]

Důvody každého pacienta pro non-adherenci se mohou lišit v závislosti na individuálních přesvědčeních nebo okolnostech či zvolené strategii pro zlepšení adherence k léčbě osteoporózy. Proto by lékaři měli přistupovat ke každému jedinci individuálně a snažit se nalézt pro něho nejvhodnější terapii. Kvalitativní studie provedená Lau a kol. zjišťovala důvody adherence a non-adherence k terapii osteoporózy a účinnost použitých strategií, které měly vést ke zlepšení adherence. Studie se zúčastnilo 37 postmenopauzálních žen, které byly podrobeny polostrukturním rozhovorům, jež obsahovaly 10 otevřených otázek.

Mezi nejdůležitější faktory ovlivňující adherenci k léčbě osteoporózy patřily:

- přesvědčení pacientů o důležitosti užívání antiosteoporotických léků
- přesvědčení pacientů týkající se léků a zdraví
- vztahy mezi zdravotníky a pacienty
- dostatečná komunikace mezi zdravotníky a pacienty a mezi zdravotníky navzájem
- vhodné strategie pro zlepšení adherence

Ve všech těchto faktorech hraje důležitou roli lékař a jeho aktivní zapojení se do léčby pacienta. [48]

Následující kvalitativní studie rovněž poukazuje na důvody non-adherence z pohledu pacienta i lékaře. 32 pacientů (30 žen a 2 muži) ve věku 65-85 let, 11 praktických lékařů a 1 zdravotní sestra z oblasti Greater Boston se zúčastnili studie v rámci nemocnic v Bostonu. Školení tazatelé vedli s účastníky rozhovory, jejichž odpovědi byly zaznamenány na audio pásku. Hlavní faktory ovlivňující adherenci k léčbě osteoporózy byly podle pacientů tyto:

- nedostatek znalostí o nemoci
- nespokojenost s návštěvou u lékaře (málo času stráveného v ordinaci a tím pádem nedostatek času na diskutování problému s lékařem)
- NÚ léků
- neschopnost si pamatovat pokyny pro správné užívání léků (pro lepší zapamatování si, pacienti preferují psanou informaci v kombinaci s mluvenou)

Lékaři uvedli tyto hlavní faktory ovlivňující adherenci k léčbě osteoporózy:

- nedostatek znalostí pacientů týkajících se léčby
- NÚ léků
- neschopnost sledovat pacientovu adherenci k léčbě

Také bylo zjištěno, že pacienti více respektují specialisty než praktické lékaře. Dalším problémem byla také nedostatečná komunikace mezi lékaři navzájem. [49]

2.7.2 Vliv edukace (např. telefonní poradenství, letáky, brožury) na adherenci k léčbě osteoporózy

Nedostatek znalostí o osteoporóze a její léčbě může významně ovlivnit adherenci k léčbě této nemoci, jak již bylo uvedeno ve výše zmíněné studii provedené Iversenem a jeho kolegy.

„Nielsenova“ randomizovaná studie hodnotila pacientovy znalosti o osteoporóze a adherenci k její léčbě pomocí samostatně vyplněného dotazníku na začátku a dále ve 3., 12. a 24. měsíci. Studie se zúčastnilo 300 pacientů (32 mužů průměrného věku 65 let a 268 žen průměrného věku 63 let), kterým byla v nedávné době diagnostikována osteoporóza. Jednotliví účastníci byli náhodně vybráni do „edukační“ nebo kontrolní skupiny. Na začátku nebyly zjištěny žádné významné rozdíly ve znalostech mezi oběma skupinami, avšak po dvou letech edukačního (výukového) programu bylo zaznamenáno lepší skóre u „edukační“ skupiny. I adherence v „edukační“ skupině (92 %) byla vyšší než u kontrolní skupiny (80 %). [50]

Z toho vyplývá, že vhodná edukace (srozumitelné vysvětlení podstaty choroby, jejich rizik, možných dopadů na život pacienta, poučení o nutnosti léčby a léčebném postupu) může zlepšit adherenci. Pacient by si měl uvědomit, že může vývoj nemoci do určité míry ovlivnit. [32]

Observační, multicentrická, prospektivní, roční studie probíhající ve Španělsku hodnotila vliv edukačního letáku na adherenci k léčbě osteoporózy. Této studii se zúčastnily postmenopauzální ženy průměrného věku 62 let, které byly léčené raloxifenem. Celkem 745 pacientek bylo rozděleno do dvou skupin: skupina A (N = 366) obdržela edukativní leták se základními informacemi o osteoporóze a skupina B (N = 379) nikoliv. Adherence byla hodnocena pomocí Moriskyho specifického dotazníku dodržování farmakoterapie osteoporózy (OS-MMAS) a EuroQoL dotazníku. U většiny pacientek v obou sledovaných skupinách byla zjištěna vysoká adherence k léčbě osteoporózy po prvních 3 měsících (56,3 % vs. 62,7 % pro skupinu A resp. B). Po 12 měsících se však adherence k léčbě osteoporózy snížila ve skupině A i B (47,4 % vs. 52,5 % pro skupinu A resp. B). Ze studie vyplývá, že edukace pacientek pomocí letáků nebyla příliš úspěšná. [51]

Národní, multicentrická, randomizovaná studie hodnotila vliv „aktivního programu“ na adherenci k léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen. Celkem 448 pacientek průměrného věku 62 let, které užívaly jednou týdně BIS, byly náhodně rozděleny do skupiny „aktivního (226 žen) nebo pasivního (222 žen) programu“. Po počáteční návštěvě následovaly další 4 návštěvy (jednou za 3 měsíce během jednoho roku léčby). Obě skupiny dostaly průvodce užíváním BIS a vzdělávací brožury týkající se osteoporózy. Skupina „aktivního programu“ navíc obdržela 4 telefonní rozhovory (ve 2., 5., 8 a 11. měsíci) a účastnila se 4 interaktivních sezení konaných ve skupinkách (ve 3., 6., 9. a 12. měsíci). Vliv návštěv u pacientek doma: hlavním důvodem neužívání léků pravidelně byla zapomnětlivost, kterou uvedla přibližně polovina dotázaných. Většina pacientek užívala léky pravidelně v doporučených dnech a dávkách a chtěla pokračovat v léčbě. Skóre dotazníku QUALEFFO-41 se u pacientek po páté návštěvě významně zlepšilo oproti první návštěvě, nicméně rozdíl nebyl statisticky významný mezi oběma skupinami jak po první, tak po páté návštěvě. „Aktivní ani pasivní program“ po první návštěvě nezlepšil adherenci pacientek k léčbě osteoporózy. [52]

Další studie zkoumala vliv telefonního poradenství – motivačního rozhovoru s pacienty na zlepšení adherence k léčbě osteoporózy. Jednalo se o jednoletou randomizovanou, kontrolovanou, klinickou studii u pacientů s nově předepsanými léky na léčbu osteoporózy. Účastníci byli náhodně vybráni do programu založeném na telefonním poradenství (1046 pacientů) nebo do kontrolní skupiny (1041 pacientů), kterým byli zaslány edukační materiály emailem. Průměrný věk pacientů byl 78 let a z 93,8 % se jednalo o ženy. Adherence k léčbě osteoporózy u skupiny s telefonním poradenstvím byla 49 % a u kontrolní skupiny 41 %. Studie nezaznamenala statisticky významné zlepšení adherence k léčbě osteoporózy podpořené motivačními telefonními rozhovory. [53]

2.7.3 Vliv nežádoucích účinků na adherenci k léčbě osteoporózy

Mezi pacientovy důvody non-adherence k léčbě osteoporózy patří výskyt nebo obavy z dlouhodobých a méně předvídatelných NÚ. Nejčastěji se jedná o gastrointestinální NÚ, které se objevují u nemocných léčených perorálními BIS. Tyto potíže pak obvykle vedou k přerušení nebo ukončení léčby osteoporózy. V klinické praxi někteří pacienti nedodržují léčebný režim, přitom by tím mohli minimalizovat výskyt NÚ. [32, 36]

Perorální BIS musí být brány na lačno (v odstupu nejméně 30-60 minut) kvůli riziku snížení absorpce. Po užití léku by měl pacient zůstat ve vzpřímené poloze nejméně 30-60 minut podle konkrétního BIS, který užívá. [54]

Dlouhodobá terapie BIS je všeobecně dobře tolerovaná. Výskyt závažných vedlejších účinků se s časem podání nezvyšuje. Přesto se NÚ mohou objevit a ovlivnit tak adherenci. Většinou se však jedná o mírné NÚ, které se objevují zpravidla během prvních šesti měsíců od zahájení léčby. Komedikace inhibitory protonové pumpy či H₂-blokátory se ukázala jako významný projektivní faktor. Avšak současná léčba těmito protektory je spojována s nižší perzistencí, protože tyto léky bývají užívány k léčbě dyspepsie, která může plynout z užívání BIS. [32, 55, 56]

Že se většinou jedná o přechodné NÚ, nejčastěji postihující gastrointestinální trakt dokládá následující studie:

Randomizovaná, kontrolovaná studie, která byla provedena univerzitou Malaya Medical Centre v Malajsii, probíhala v období od září 2005 do února 2009. Kritéria pro zařazení do studie byla: postmenopauzální ženy s diagnostikovanou osteoporózou (T-score < 2,5 nebo zlomenina) užívající alendronát nebo risedronát jednou týdně. Pacientky byly dotazovány prostřednictvím osobních nebo telefonických rozhovorů. Celkem odpovědělo 198 žen. Každá účastnice byla sledována po dobu dvou let. 32,3 % respondentek uvedlo zkušenost s NÚ. Pouze jedna účastnice odmítla léčbu BIS kvůli strachu z NÚ. Většina vedlejších účinků [50 (74,6 %)] byla hlášena během prvních tří měsíců terapie – hlavním problémem byly zažívací potíže [23 (11,6 %)]. Po dvou letech sledování 20 % žen nevytrvalo v léčbě BIS. [57]

NÚ mohou být hlavním důvodem ukončení či přerušení léčby osteoporózy, takže mohou velmi významně ovlivnit adherenci k léčbě. Častěji byly zaznamenány u pacientů, kteří s nimi již měli nějaké zkušenosti, což dokládá uvedená studie provedená Hamiltonem a jeho kolegy:

Studie se zúčastnilo 219 pacientek (průměrného věku 65 let) léčených na specializovaných klinikách zabývajících se terapií osteoporózy ve Spojeném království Velké Británie a Severního Irska, které vyplnily dotazníky (Chi-squared a Fisher exact test). Pacientkám se věnovaly zdravotní sestry, které se staraly o jejich individuální potřeby. 44 % pacientek prodělalo někdy v minulosti GIT NÚ. Ze zbylých 122 žen, které s těmito NÚ neměly dříve žádné zkušenosti, se vyskytly pouze u 11 % z nich. Celkem 22 % pacientek přestalo užívat risedronát, 19 % žen přerušilo léčbu kvůli NÚ a nepatrné procento žen přestalo užívat lék z různých jiných důvodů. Nejběžnějšími symptomy, které se vyskytly u 76 % nemocných, byly GIT NÚ. Navzdory radám od zdravotníků a edukačním letákům, 26 % žen neužívalo risedronát správně a u 38 % žen se vyskytly NÚ (většinou GIT obtíže). U řady pacientek se vyskytl více než jeden NÚ. Celkem bylo hlášeno 143 NÚ a jejich frekvenci vystihuje následující tabulka Tab. 13. [58]

Tab. 13: NÚ, které se objevily u pacientek léčených risedronátem ve studii provedené Hamiltonem a kol.

Symptom:	Počet pacientů se symptomem (%):
• nausea	32 (15)
• porucha trávení (dyspepsie)	18 (8)
• pálení žáhy	12 (5)
• průjem	15 (7)
• zvracení	4 (2)
• bolest za hrudní kostí	1 (0,5)
• bolesti v podbřišku	11 (5)
• obstipace	9 (4)
• nadýmání (plynatost)	4 (2)
• otoky	5 (3)
• bolest hlavy	6 (3)
• bolest svalů a kostí	7 (3)
• vyrážka	5 (2)
• další NÚ	11 (5)

Podle: [58] - Hamilton B, et al. 2003.

Tab. 14: Adherence k léčbě osteoporózy u patientek léčených risedronátem ve studii provedené Hamiltonem a kol.

Adherence: daný problém u léčby risedronátem	Počet pacientů s nesprávnou technikou (N=57) (% celkem)	Počet pacientů s NÚ (N= 20) (% s nesprávnou technikou)	Počet pacientů, kteří přestali s léčbou kvůli NÚ (% pacientů se špatnou technikou)
Příliš málo vody	32 (15)	8 (25)	1 (3)
Nedostatečná doba lačnění	16 (7)	6 (38)	3 (19)
Nedostatečná doba ve vzpřímené poloze	7 (3)	4 (57)	3 (43)
Užívání s ostatními léky	6 (3)	1 (17)	0 (0)
Opomenutí užití léku	2 (1)	0 (0)	0 (0)

Podle: [58] – Hamilton B, et al. 2003.

2.7.4 Vliv způsobu aplikace (lékové formy) na adherenci k léčbě osteoporózy

U některých pacientů může být intravenózní aplikace výhodnější než perorální podání. Zejména se uplatňuje u nemocných s nízkou adherencí k dlouhodobé léčbě (senioři s poruchami paměti či demencí, pacienti, kteří mají problémy se setrváním ve vzpřímené poloze, s GIT komorbiditami nebo GIT NÚ). U pacientů užívajících intravenózní formy BIS se mohou přechodně objevit příznaky akutní fáze zánětu (horečka, myalgie, generalizovaná muskuloskeletální bolest), které obvykle trvají 24-72 h. Proto je vhodné před prvním intravenózním podáním upozornit na možný výskyt těchto symptomů, případně preventivně podat antihistaminika či antipyretika (např. paracetamol), která mohou u vnímavých pacientů snížit incidenci i intenzitu příznaků. Nejčastěji se uvedené příznaky objevují u pacientů, kteří zatím nebyli BIS léčeni a jejich výskyt se s podáním dalších infuzí postupně snižuje. [59]

Cílem studie provedené Zillerem a jeho kolegy v Německu bylo posoudit adherenci k léčbě teriparatidem, která je dostupná jen v několika zemích. Studie se zaměřila na 50 postmenopauzálních žen s těžší formou osteoporózy, které se začaly léčit 12-24 měsíců před nábořem do studie. Výpověď pacientek byla hodnocena pomocí validního dotazníku a také výpočtem MPR. Kromě významně nižšího věku nástupu menopauzy, zde nebyly významné odlišnosti v sociodemografických charakteristikách mezi adherentními a non-adherentními pacientkami. Po 12 měsících 80 % pacientek bylo adherentní k léčbě teriparatidem. Mimojiné byla zjištěna významná korelace mezi adherencí k léčbě a snášenlivostí medikace uváděné pacientkami. Studie ukázala, že pacientky jsou více adherentní se subkutánními injekcemi teriparaidu než s perorální léčbou. [60]

2.7.5 Vliv dávkovacího intervalu na adherenci k léčbě osteoporózy

Adherence k léčbě osteoporózy může souviset s frekvencí užívání léků. Obecně přípravky s prolongovaným intervalem podávání jsou u pacientů více preferované.

Dávkovací interval nemusí být spojován s non-adherencí, následující studie je toho důkazem: V lednu a únoru r. 2006 byly ženy (ve věku 45 a více let) osloveny na základě informací z dispenzační databáze. Prostřednictvím lékárenského řetězce byly informovány, že budou pozvány k telefonnímu průzkumu týkajícího se léčby osteoporózy. Školení tazatelé vedli standardizovaný rozhovor s pacientkami. Z celkového počtu 3274 žen mělo analyzovatelná data, která mohla být použita pro výzkumné účely, jen 1015 z nich. Obavy z léčby, nákladů na léky ani dávkovací interval nebyly statisticky spojeny s non-adherencí k léčbě BIS. Naopak zkušenosti s NÚ a pacientovo přesvědčení o účinnosti a bezpečnosti léčby souvisely s non-adherencí k léčbě BIS. [61]

Observační, průřezová, farmakoepidemiologická studie provedená ve Francii zahrnovala 1053 vyplněných dotazníků postmenopauzálními ženami průměrného věku 70 let. Adherence k léčbě osteoporózy byla kvantifikována pomocí „Test d’Evaluation de l’Observance“ a kvalita života byla posuzována pomocí 12 položkového „Short Form Health Survey“ (SF-12). Většina pacientů (81,0 %) byla léčena nejméně rok. Vysoká adherence byla zaznamenána u 61 % pacientů a nízká u méně než 5 % nemocných. SF-12 skóre kvality života bylo nízké, pohybovalo se v rozmezí 38,6 až 65,1, přičemž celkové maximální skóre mělo hodnotu 100. Většina pacientů (73,8 %) dávala přednost tabletám užívaným jednou týdně. Zatímco tablety užívané denně preferovalo jen 24,1 % nemocných. Vysoká adherence byla zaznamenána u lékových forem podávaných jednou týdně (66,8 %) než denně (45,6 %). [62]

Jiné studie zaznamenaly podobnou adherenci či non-adherenci u denních a týdenních lékových forem.

Národní, průřezová studie provedená ve Spojeném království zahrnovala 533 žen s osteoporózou, které v současné době užívají (N = 334) nebo v předchozích 12 měsících užívaly (N = 199) BIS jednou týdně nebo denně. Výzkum probíhal telefonními rozhovory mezi květnem a červencem roku 2005 na základě tří validovaných dotazníků: (1) PHIT, (2) modifikovaný EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) dotazník a (3) „patient preference rating scale“. Průměrný věk zúčastněných byl 71 let. Non-adherence z celkového počtu (N= 533) zahrnovala:

- 26 % - rozhodnutí pravidelně nebrat lék
- 20 % - občasné opomenutí vzít si lék
- 13 % - občasné rozhodnutí nevzít si lék
- 2 % - občasné rozhodnutí vzít si větší než předepsanou dávku léku

Non-adherence byla podobná u denních (51 %) a týdenních (53 %) LF BIS. Adherence byla spojována s předchozími zlomeninami, delším trváním nemoci a nespokojeností s léčbou BIS. [63]

Podobná adherence u denních a týdenních režimů byla zjištěna i v této studii: Průřezová, multicentrická studie provedená pomocí „Osteoporosis Questionnaire“ (OPQ) měla za cíl zhodnotit adherenci u antiosteoporotické terapie mezi českými ženami v běžné klinické praxi. Zúčastněné ženy byly vybrány z 9 ambulantních center zabývajících se léčbou osteoporózy v ČR během roku 2004. Z celkového počtu (N = 200) pacientek, 89 (44,5 %) užívalo alendronát, 49 (24,5 %) risedronát, 36 (18 %) raloxifen a 26 (13 %) kalcitonin. Z těch, které užívaly BIS, 20 bylo léčeno denními formami, zbytek mělo týdenní režim. Adherence k léčbě byla významně lepší u pacientek užívajících BIS, než jakákoliv jiná antiresorptiva. Nesprávné užívání BIS nesouviselo s adherencí k léčbě. Adherence k léčbě, jejíž hodnota byla pod 80 %, byla spojována s kratší délkou léčby osteoporózy. Adherence byla podobná u denních (95 %) a týdenních (93 %) režimů. [64]

Poměrně vysoká adherence byla zaznamenána k léčbě zolendronátem jednou ročně v následující multicentrické, otevřené studii. Tzn. ROSE studie hodnotila adherenci k léčbě infuzí zoledronátem jedenkrát ročně a generickým alendronátem jedenkrát týdně. Změny v kvalitě života a zdravotním stavu byly hodnoceny pomocí dotazníku na začátku a ve 12. měsíci. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly týkající se zdravotního stavu mezi pacienty užívajícími zoledronát a alendronát. Adherence k léčbě alendronátem byla vysoká. 80,9 % pacientů uvedlo odpovídající adherenci. Celkem 81 % pacientů, kteří užívali zoledronát, uvedlo, že by raději pokračovali s touto léčbou a 43 % pacientů, kteří dostávali perorální alendronát by chtělo přejít na infuze zoledronátu. [65]

2.7.6 Vliv originálních a generických LP na adherenci k léčbě osteoporózy

Údajů o kvalitě generického alendronátu, jeho účinnosti či vedlejších účincích je poměrně málo. Pacientky ze dvou specializovaných osteocenter v Kanadě (Hamilton, Ontario) byly podrobeny studii formou rozhovorů. Do této prospektivní studie byly zapojeny dvě skupiny patientek: 1. skupinu představovaly postmenopauzální ženy s osteoporózou, které měly předepsaný Fosamax (originální LP) jednou týdně a po dvou letech byly převedeny na Apo-alendronát (generický LP), 2. skupina patientek začala užívat jednou týdně Apo-alendronát a po dvou letech přešla na Fosamax. Celkem se zúčastnilo 131 patientek (64 patientek užívalo originální LP a 67 patientek užívalo generický LP).

NÚ (GIT obtíže) byly hlášeny u 6 (9,4 %) patientek užívajících originální LP, 30 (44,8 %) patientek užívajících generický LP a 12 (18,8 %) patientek, které užívaly originální LP a po 2 letech přešly na generický LP. Pacientky užívající generický alendronát byly ve větším riziku výskytu NÚ ve srovnání s těmi, které byly léčeny originálním alendronátem. Rozdíl v adherenci k léčbě u generického a originálního LP nebyl zjištěn žádný. [67]

Randomizovaná, dvojité zaslepená, zkřížená studie provedená mezi prosincem 2009 a únorem 2011 posuzovala generický a originální alendronát. Studie se zúčastnilo 37 postmenopauzálních žen s diagnózou osteoporózy průměrného věku 65 let. V prvních 12 týdnech jedna skupina pacientek užívala generický LP (Accord) a druhá skupina pacientek originální LP (Fosamax) v dávce 70 mg jednou týdně. V dalších 12 týdnech tomu bylo opačně. Na začátku léčby všechny ženy obdržely edukativní letáky týkající se obou LP. Snášlivost obou LP byla hodnocena při každé návštěvě centra pomocí GSRS a jednotlivými pacientkami, které hlásily výskyt NÚ. Vyšší skóre znamenalo větší závažnost symptomů. Pacientky užívací generický LP měly významně vyšší průměrné GSRS skóre ve 4. týdnu léčby. U generického LP bylo zaznamenáno vyšší skóre u abdominální bolesti v prvních 4 týdnech užívání. Z hlášených NÚ se nejčastěji vyskytovala nevolnost, zácpa, bolesti břicha ve 4. týdnu a zácpa, nadýmání ve 12. týdnu. Co se týče celkové snášlivosti LP nebyly zjištěny významné rozdíly mezi nimi. Užívání medikace a adherence k léčbě byly hodnoceny počítáním tablet a pomocí dvou validovaných dotazníků SEAMS a BMQ při každé návštěvě centra (na začátku, ve 4., 12., 16. a 24. týdnu). Neobjevily se významné rozdíly v průměrném počtu tablet u originálního a generického LP ve 4. ani 12. týdnu. Počítání tablet ukázalo dobrou adherenci k léčbě. Adherence posuzovaná pomocí SEAMS a BMQ dotazníků také nezjistila významné rozdíly ve 4. a 12. týdnu. [67]

Obecně se zdá, že špatná adherence k léčbě je způsobena rozdíly mezi generiky a jejich originálními ekvivalenty v lékové formě. Rychlý rozpad alendronátu může vést ke špatné snášlivosti v důsledku ulpívání na sliznici jícnu. Tento typ účinku byl popsán u většiny generických LF alendronátu nikoliv u originálních LP. Výše uvedené studie naznačují, že vysoké procento generických LF alendronátu a pravděpodobně i dalších BIS je spojeno s horší snášlivostí a častějšími a závažnějšími NÚ než je tomu u originálních LP. Možnou příčinou jsou rozdíly v obsahu pomocných látek, nikoliv rozdíly v obsahu účinné látky. Tato zjištění jsou však založena na náhodném vzorku generických přípravků, proto není na místě měřit všechny generické BIS stejným metrem. [68, 69]

2.7.7 Vliv primární prevence na adherenci k léčbě osteoporózy

Ve 207 ortopedických centrech po celé Itálii proběhla studie zjišťující adherenci k předepsané terapii osteoporózy u 2191 pacientů léčených ambulantně. Jednalo se o pacienty, kteří prodělali zlomeninu kyčle. Každý nemocný, který navštívil svého ortopeda, dostal k vyplnění dotazník, ve kterém byly otázky týkající se sociodemografických, zdravotních charakteristik a charakteristik specifických pro osteoporózu. 88,1 % zúčastněných byly ženy a 86,2 % pacientů bylo starších 65 let. Hospitalizace kvůli zlomenině kyčle trvala průměrně 19 dní. Rozhovor probíhal 1-2 roky po hospitalizaci. Před vznikem zlomeniny kyčle 52,8 % pacientů neobdrželo žádný druh léčby a toto číslo by dosáhlo až 80 %, pokud bychom zahrnuli i pacienty užívající jen kalcium a/nebo vitamin D. Asi 52 % pacientů ukončilo léčbu osteoporózy v průměru po 1,4 letech. Studie zaznamenala nízkou míru primární prevence spolu s vysokou mírou předčasného ukončení osteoporotické léčby u pacientů s prodělanou zlomeninou kyčle. [70]

2.7.8 Vliv vizuálních metod na adherenci k léčbě osteoporózy

Navzdory vysoké účinnosti současné léčby na snížení rizika zlomenin je nízká adherence stále velkým problémem. Tato kvalitativní studie si klade za cíl informovat o vývoji psychologické intervence na zvýšení adherence k léčbě díky tomu, jak pacienti vnímají svou nemoc a terapii. Studii se podrobilo 14 ambulantně léčených žen z londýnské fakultní nemocnice, které trpí osteoporózou nebo osteopenií. Informace byly shromažďovány na základě polostrukturovaného rozhovoru a pomocí vizuálních kreseb, které zobrazovaly, jak pacientky vnímají svůj zdravotní stav. Z rozhovorů vyplynulo, že pacientky mají dobré znalosti o tom, co je osteoporóza, ale málo rozumí tomu, jakou roli hraje léčba na snížení rizika zlomenin. Také měly různé obavy z NÚ léků, špatně chápaly příčiny osteoporózy a neměly jistotu, že je jejich nemoc pod kontrolou. Vizuální zobrazení více zachytilo, jak pacientky vnímají účinky léčby a také jim pomohlo lépe vyjádřit své emoce týkající se jejich zdravotního stavu. Vizuální kresby mohou pomoci vyhodnotit adherenci k léčbě zjišťovanou objektivními či subjektivními metodami nebo jejich kombinacemi. [71]

2.7.9 Vliv fyziologického programu na adherenci k léčbě osteoporózy

Randomizovaná, jednoduše zaslepená, kontrolovaná studie hodnotila účinnost fyzioterapeutického programu včetně cvičení na zlepšení fyziologických funkcí a kvalitu života pacientů, kteří prodělali vertebrální zlomeninu následkem osteoporózy. 20 účastníků bylo náhodně rozděleno do intervenční skupiny (N = 11) a kontrolní skupiny (N = 9). Intervenční skupina navštěvovala fyzioterapeuta jednou týdně a 10 týdnů prováděla denní domácí cvičení. Adherence k léčbě osteoporózy pomocí fyzioterapeutického programu byla monitorována pomocí deníků, které si vedli jednotliví pacienti. Kontrolní skupina neprováděla cvičení. Zaslepené hodnocení bylo provedeno na začátku léčby a v 11. týdnu. Pomocí dotazníků byly vyhodnoceny změny v bolestech zad, fyziologických funkcí i kvalitě života. Ve srovnání s kontrolní skupinou byla u intervenční skupiny zaznamenána menší bolest zad vlivem fyzioterapeutického programu a také zlepšení v „Qualeffo physical function“ a v „Timed Loaded Standing“ testu. 82 % pacientů z intervenční skupiny hodnotilo svou bolest mnohem lépe ve srovnání s 11 % pacientů kontrolní skupiny. [72]

3. VLASTNÍ VÝZKUM

3.1 Metodika

Předkládaná práce je dílčí analýzou multicentrického dotazníkového šetření s názvem Adherence k léčbě perorálními bisfosfonáty, které bylo provedeno v období mezi listopadem 2012 a březnem 2013 v České republice.

Adherence k léčbě velmi významně ovlivňuje účinnost farmakoterapie u různých nemocí včetně osteoporózy, proto nás na Katedře sociální a klinické farmacie tato problematika dlouhodobě zajímá.

Práce navazuje na multicentrické dotazníkové šetření provedené na této katedře v roce 2004 s názvem Analýza farmakoterapie osteoporózy v běžné klinické praxi zahrnovala pacientky léčené alendronátem, risedronátem, raloxifenem a kalcitoninem. Kdežto naše práce se zaměřuje pouze na pacientky užívající bisfosfonáty (alendronát, risedronát nebo ibandronát).

3.1.1 Uspořádání

Průřezová multicentrická studie.

3.1.1.1 Sběr dat

Sběr dat probíhal formou anonymního dotazníku.

Dotazník byl předložen ženám splňujícím kritéria této studie, které čekaly na vyšetření. Pacientky byly požádány o samostatné vyplnění dotazníku, případně za asistence zdravotní sestry, pokud jej nemohly vyplnit zcela samostatně z různých důvodů.

3.1.1.2 Centra

Projekt byl uskutečněn v 5 ambulantních centrech České republiky, ve kterých jsou léčeny pacientky s osteoporózou.

Jednalo se o osteocentra, která jsou součástí následujících nemocnic:

- Fakultní nemocnice Hradec Králové
- Revmatologický ústav Praha
- Fakultní nemocnice Olomouc
- Pardubická krajská nemocnice
- Nemocnice Havlíčkův Brod

3.1.2 Účastníci

Ženy s rizikem osteoporotické zlomeniny, které souhlasily s účastí ve studii a byly ochotné vyplnit předložený dotazník.

Požadavky na respondentky:

- ženy ve věku 55 a více let
- diagnostikovaná osteoporóza nebo osteopenie (T-skóre < -1 SD)

Diagnóza byla získána z lékařských záznamů a byla podložena nejnovějším měřením BMD (v oblasti kyčle či páteře, DXA, WHO kritéria).

- současná farmakologická léčba osteoporózy perorálními bisfosfonáty (alendronátem, risedronátem či ibandronátem)

3.1.3 Struktura dotazníků

Čtyřstránkový anonymní dotazník pro pacientky s osteoporózou zjišťoval tyto informace:

- obecné sociodemografické a zdravotní charakteristiky (věk, věk nástupu menopauzy, dosažené vzdělání, kouření, jestli pacientky žijí samy či nikoliv, celkový počet současně užívaných léků vázaných na předpis, vlastní hodnocení zdravotního stavu)
- charakteristiky specifické pro osteoporózu (prodělané osteoporotické zlomeniny, délka terapie osteoporózy, probíhající léčba bisfosfonáty)
- adherence k současné léčbě bisfosfonáty:
 - celková adherence použitím Moriskyho specifického dotazníku dodržování farmakoterapie osteoporózy, OS-MMAS (Donald E. Morisky) [73]
 - compliance k doporučením, jak správně BIS užívat použitím 5 jednoduchých otázek [64]
- osobní názory na léčbu bisfosfonáty zjišťované českou verzí dotazníku „Beliefs about Medicines Questionnaire Specific“ (BMQ-CZ)

Všechny části tohoto dotazníku byly již dříve použity, nebylo nutné provádět pilotáž. Dotazníky byly zcela anonymní, proto nebyly respondentky upozorněny na překontrolování dotazníku, příp. vyplnění chybějících odpovědí.

Plné znění dotazníku je uvedeno v příloze 1.

3.1.4 Cílové ukazatele

V této práci používáme pojmy: adherence, compliance a perzistence. Compliance je definována jako užívání medikace v předepsaném čase, v předepsané dávce nebo předepsaným způsobem. Proto používáme termín compliance k vyjádření užívání medikace v souladu s doporučeným terapeutickým režimem. Perzistence znamená užívání medikace předepsanou dobu. Adherence je chápána jako nadřazený pojem zahrnující compliance a perzistenci. [30]

Výsledky související s adherencí jsme hodnotili níže uvedenými způsoby. V této práci se zabýváme jen adherencí na základě OS-MMAS.

3.1.4.1 Adherence založená na OS-MMAS

Moriskyho specifický dotazník dodržování farmakoterapie osteoporózy (OS-MMAS) je modifikovanou verzí MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale), který zjišťuje adherenci u antihypertenziv. OS-MMAS je 8 položkový jednoduchý dotazník týkající se compliance, perzistence a pohodlnosti užívání léků. [73]

Možnosti odpovědí jsou ANO/NE pro otázky 1-7 (M1-7), kde ANO je hodnoceno 0 body (non-adherence) a NE 1 bodem (adherence), přičemž u otázky M5 je odpověď ANO brána jako 1 bod (adherence). Poslední otázka 8 (M8) je hodnocena 5 možnostmi Likertovy škály.

Výběr možností a jejího hodnocení u otázky M8:

- nikdy/zřídka (1 bod) – nejvyšší adherence
- jednou za čas (0,75 bodů) – vysoká adherence
- někdy (0,50 bodů) – střední adherence
- celkem často (0,25 bodů) – nízká adherence
- stále (0 bodů) – nejnižší adherence.

OS-MMAS skóre se pohybuje od 0 do 8,0 a vyjadřuje tři stupně adherence. Čím vyšší skóre, tím lepší adherence, tj. vysoká adherence (skóre = 8), střední adherence (skóre = od 6 do 8) a nízká adherence (skóre = < 6). Pro účely studie byl použit český autorizovaný překlad.

Pro úplnost uvádíme také další dva hodnocené aspekty adherence, jejichž analýzou se budou zabývat další diplomové práce:

3.1.4.2 Compliance k doporučením, jak správně bisfosfonáty užívat

Pacientky byly požádány o poskytnutí informací ohledně toho, jak užívají bisfosfonáty, tj. vyplnit tabulku týkající se jejich užívaného léku. Tabulka obsahovala tyto otázky:

- *Jakou tekutinou lék zapijíte?*
- *Jakým množstvím tekutiny lék zapijíte?*
- *Jak dlouho po užití léku zůstanete ve vzpřímené poloze? (v minutách)*
- *Jak dlouho po užití léku snídáte (dáte si něco k jídlu)? (v minutách)*
- *Zapijíte současně s tímto lékem ještě jiné léky? ANO/NE [64]*

Compliance s jednotlivými pokyny byla definována jako užívání bisfosfonátů v souladu s doporučením příslušných výrobců. Pokyny pro správné užívání týdenní formy (alendronátu, risedronátu) a měsíčního režimu (ibandronátu) se liší dobou, kterou by měl pacient strávit ve vzpřímené poloze a dobou lačnění po užití léku, tj. minimálně 30 resp. 60 minut. [54]

3.1.4.3 Osobní názory na předepsané léky na základě použití BMQ

„specifické škály nutnosti a obav“

Dotazník zjišťující názory na léky (S11) je 11 položkový dotazník posuzující pacientovy názory týkající se pacientova vnímání potřeby předepsané medikace pro kontrolu jeho nemoci a obavy ohledně potenciálních nežádoucích důsledků plynoucích z užívání medikace. Pacientky mohly vybírat z 5 alternativ Likertovy škály pro každou odpověď: plně souhlasím (5 bodů), souhlasím (4 body), nevím (3 body), nesouhlasím (2 body) a zásadně nesouhlasím (1 bod). [74]

Na základě poznatků publikovaných v roce 2013 (Schousboe), byly obavy i nedůvěra v medikaci odděleny od zkušeností s NÚ. Byla použita 5 položková modifikace pro výpočet skóre (bez otázky 11).

„Specifické škály nutnosti a obav“ zahrnovaly 5 položek a rozmezí 5 až 25. Vyšší „specifická škála nutnosti“ představuje vyšší vnímání nutnosti léčby. Podobně vyšší „specifická škála obav“ znamená vyšší vnímání obav souvisejících s léčbou. Byla použita validovaná česká verze BMQ-CZ, u které byly prokázány dostatečné psychometrické vlastnosti při měření výpovědi pacientů u léčby hypertenze, diabetu a revmatických onemocnění.[74]

3.2 Výsledky

Celkem jsme získali 518 vyplněných dotazníků. Ze všech oslovených žen se zúčastnilo celkem 95 %. Počet účastnic zahrnutých do studie v rámci jednoho centra se pohyboval v rozmezí od 63 do 176.

56 dotazníků bylo vyloučeno, protože ženy konkrétně nespecifikovaly bisfosfonát, který užívají. U skupiny, která k vyplnění dotazníku využila asistenci zdravotní sestry (N = 99), byla zjištěna výrazně vyšší adherence ve všech parametrech ($p < 0,001$ pro každý parametr), a proto také tato část pacientek byla ze studie vyloučena.

3.2.1 Obecné sociodemografické a zdravotní charakteristiky studovaného souboru

Po vyloučení celkem 155 dotazníků, základní soubor určený k hodnocení adherence, čítá 363 dotazníků (tj. 100 %). Tento základní soubor jsme si rozdělili na dvě skupiny. Do první skupiny jsou zařazeny ženy užívající týdenní formy BIS (alendronát, fixní kombinaci alendronátu a vitamínu D či risedronát). Tato skupina zahrnovala celkem 133 pacientek (36,6 %). Ve druhé skupině jsou pacientky užívající BIS v měsíčním režimu (ibandronát) a tato skupina obsahuje 230 pacientek (63,4 %).

Hodnocené skupiny se u jednotlivých otázek liší počtem respondentek, protože některé ženy neodpověděly na všechny otázky dotazníku. V tabulkách jsou uvedeny platné odpovědi u každé otázky (N = počet platných odpovědí).

Z dotazníku jsme získali obecné demografické a dále i zdravotní charakteristiky našich pacientek, které jsou podrobně zaznamenány v tabulkách Tab. 15-20.

Průměrný věk pacientek i věk menopauzy byl u obou skupin podobný. Bližší údaje jsou uvedeny v tabulkách Tab. 15-16.

Tab. 15: Věk pacientek uvedený v letech.

Věk pacientek	Základní soubor (N = 363)	Skupina léčená týdně BIS (N = 133)	Skupina léčená měsíčně BIS (N = 230)
Průměr	68,9	69,3	68,6
Medián	69 (55-85)	69 (55-84)	69 (55-85)

Tab. 16: Věk menopauzy uvedený v letech.

Menopauza ve věku	Základní soubor (N = 343)	Skupina léčená týdně BIS (N = 127)	Skupina léčená měsíčně BIS (N = 216)
Průměr	48,4	48,3	48,5
Medián	50 (30-60)	50 (30-59)	50 (30-60)

Nejčastěji uvedeným vzděláním pacientek bylo středoškolské, následované základním a nejméně pacientek dosáhlo vysokoškolského vzdělání. U středoškolského a vysokoškolského vzdělání byly navíc kladeny podotázky týkající se zaměření – zdravotnické či jiné. Větší počet zdravotnicky vzdělaných žen byl zaznamenán ve skupině léčené měsíčně BIS. Celkový přehled dosaženého vzdělání uvádí Tab. 17.

Tab. 17: Dosažené vzdělání studované populace v %.

Dosažené vzdělání	Základní soubor (N = 362)	Skupina léčená týdně BIS (N = 135)	Skupina léčená měsíčně BIS (N = 229)
Základní	39,0	37,6	39,7
Středoškolské	50,8	48,1	52,4
Vysokoškolské	10,2	14,3	7,9
Zaměření	Základní soubor (N = 164)	Skupina léčená týdně BIS (N = 76)	Skupina léčená měsíčně BIS (N = 88)
Zdravotnické	26,2	18,4	33,0
Jiné	73,8	81,6	67,0

Svůj celkový zdravotní stav z dlouhodobého hlediska vyjadřovaly pacientky zaškrtnutím jedné z pěti nabídnutých možností. Celkem odpovědělo 359 žen z toho 30,9 % považovalo svůj celkový zdravotní stav za velmi dobrý či dobrý, 56,0 % za uspokojivý a 13,1 % za špatný nebo velmi špatný. Hodnocení celkového zdravotního stavu u jednotlivých skupin znázorňuje Tab. 18.

Tab. 18: Celkový zdravotní stav u jednotlivých skupin v %.

Celkový zdravotní stav	Skupina léčená týdně BIS (N = 133)	Skupina léčená měsíčně BIS (N = 226)
Velmi dobrý či dobrý	30,8	31,0
Uspokojivý	54,1	57,1
Špatný či velmi špatný	15,0	11,9

Počet konkomitantních na lékařský předpis užívaných léků se pohyboval od 0 do 15, příp. 16 u skupiny léčené týdně resp. měsíčně BIS. Průměrný počet Rx léků v jednotlivých skupinách uvádí Tab. 19.

Tab. 19: Počet léků vázaných na lékařský předpis u studované populace.

Počet Rx léků	Základní soubor (N = 328)	Skupina léčená týdně BIS (N = 124)	Skupina léčená měsíčně BIS (N = 204)
Průměr	3,0	3,3	2,8

Z celkového počtu 358 žen, 38,5 % uvedlo, že žijí samy. Ze skupiny léčené týdně BIS odpovědělo 131 žen a ze skupiny léčené měsíčně BIS odpovědělo 227 žen, že žijí samy, tj. 38,9 % resp. 38,3 %.

Na otázku týkající se kouření odpovědělo 358 účastnic. 11,1 % uvedlo, že v současné době kouří, 16,9 %, že dříve kouřilo a 71,9 % uvedlo, že jsou nekuřačky. Větší procento kuřáček bylo zjištěno u skupiny léčené týdně BIS, než měsíčně ($P < 0,05$), což uvádí Tab. 20.

Tab. 20: Počet současných / minulých kuřáček a nekuřáček ve studované populaci v %.

Kouření	Skupina léčená týdně BIS (N = 131)	Skupina léčená měsíčně BIS (N = 229)
Současné kuřačky	15,9	8,3
Dříve kouřily	18,9	15,8
Nekuřačky	65,2	75,9

3.2.2 Charakteristiky specifické pro osteoporózu

Část dotazníku se týkala osteoporózy a její léčby. Zjišťovali jsme délku léčby osteoporózy a výskyt osteoporotických zlomenin. Prodělané zlomeniny mohou ovlivnit adherenci k léčbě tohoto onemocnění.

Celková doba léčby osteoporózy se pohybovala v rozmezí 0-20 let u skupiny léčené týdně BIS a 0-30 let léčené měsíčně BIS. Průměrná délka léčby osteoporózy se příliš nelišila u obou sledovaných skupin, jak uvádí Tab. 21.

Tab. 21: Průměrná délka léčby osteoporózy u studované populace v letech.

Délka léčby osteoporózy	Základní soubor (N = 342)	Skupina léčená týdně BIS (N = 129)	Skupina léčená měsíčně BIS (N = 213)
Průměr	7,0	6,3	7,5

Další z otázek se věnovala prodělaným zlomeninám následkem osteoporózy. Tuto otázku zodpovědělo 358 žen. Celkem 60,9 % uvedlo, že prodělalo zlomeninu a 39,1 % nikoliv. Srovnání obou skupin je zachyceno v Tab. 22.

Tab. 22: Výskyt osteoporotické zlomeniny v %.

Prodělaná zlomenina	Skupina léčená týdně BIS (N = 133)	Skupina léčená měsíčně BIS (N = 225)
Ano	38,3	39,6
Ne	67,1	60,4

Také byl zjišťován typ zlomeniny (např. kyčle, páteře), který se u pacientek vyskytl. Zde byly zaznamenány značné rozdíly. Zlomeninu kyčle uvedlo 10,8 % a 4,5 % žen ze skupiny léčené BIS týdně resp. měsíčně.

3.2.3 Adherence založená na OS-MMAS

Správné užívání léků případně potíže s jejich užíváním, byly hodnoceny pomocí Moriskyho specifického dotazníku dodržování farmakoterapie osteoporózy, OS-MMAS (Donald E. Morisky). Pacientky odpovídaly na základě svých vlastních zkušeností s předepsanými bisfosfonáty na léčbu osteoporózy (netýkalo se vápníku a vitaminu D).

Celkový počet žen, které vyplnily tento dotazník, byl 363. Na každou otázku však všechny pacientky neodpověděly, následující tabulka (Tab. 23) uvádí počet žen, jejichž odpovědi jsou brány jako validní a počet těch, které chybějí.

Tab. 23: Počet validních a chybějících odpovědí u jednotlivých otázek OS-MMAS.

Otázky OS-MMAS	Počet validních odpovědí (%)	Počet chybějících odpovědí (%)
M1: Zapomínáte si někdy vzít předepsaný lék na osteoporózu (kromě Ca a vitamínu D)?	353 (97,2)	10 (2,8)
M2: Když se zamyslíte nad posledními 4 týdny, stalo se Vám, že jste si nevzala lék na osteoporózu?	353 (97,2)	10 (2,8)
M3: Vzala jste si někdy méně nebo jste úplně přerušila užívání léku na osteoporózu, aniž byste to řekla svému lékaři, protože Vám po léku bylo hůř?	352 (97,0)	11 (3,0)
M4: Zapomenete si někdy vzít lék na osteoporózu s sebou, když cestujete nebo odejdete z domova?	353 (97,2)	10 (2,8)
M5: Vzala jste si naposledy lék na osteoporózu, jak bylo předepsáno?	352 (97,0)	11 (3,0)
M6: Když máte pocit, že lék na osteoporózu nefunguje, přestanete někdy lék užívat?	347 (95,6)	16 (4,4)
M7: Měla jste někdy pocit, že Vás dodržování léčby osteoporózy obtěžuje?	353 (97,2)	10 (2,8)
M8: Jak často je pro Vás těžké si vzpomenout, že si máte vzít lék na osteoporózu?	355 (97,8)	8 (2,2)

V následujících tabulkách (tj. Tab. 24-30) jsou uvedeny konkrétní otázky dotazníku OS-MMAS a jejich příslušné odpovědi zaznamenané u našich patientek. Pro vyjádření počtu patientek v procentech jsme v následujících tabulkách použili validní procenta. Za 100 % není považován základní soubor (N = 363), ale soubor účastnic, které na danou otázku odpověděly (viz. Tab. 23).

Tab. 24: Otázka M1: Zapomínáte si někdy vzít předepsaný lék na osteoporózu (kromě vápníku a vitamínu D)?

	Počet patientek	Procenta (%)
Odpověď ANO (non-adherence)	28	7,9
Odpověď NE (adherence)	325	92,1

Tab. 25: Otázka M2: Lidé si někdy nevezmou lék z jiných důvodů, než že by zapomněli. Když se zamyslíte nad posledními čtyřmi týdny, stalo se Vám, že jste si nevezala lék na osteoporózu?

	Počet patientek	Procenta (%)
Odpověď ANO (non-adherence)	19	5,4
Odpověď NE (adherence)	334	94,6

Tab. 26: Otázka M3: Vzala jste si někdy méně nebo jste úplně přerušila užívání léku na osteoporózu, aniž byste to řekla svému lékaři, protože Vám po léku bylo hůř?

	Počet patientek	Procenta (%)
Odpověď ANO (non-adherence)	15	4,3
Odpověď NE (adherence)	337	95,7

Tab. 27: Otázka M4: Zapomenete si někdy vzít lék na osteoporózu s sebou, když cestujete nebo odejdete z domova?

	Počet patientek	Procenta (%)
Odpověď ANO (non-adherence)	13	3,7
Odpověď NE (adherence)	340	96,3

Tab. 28: Otázka M5: Vzala jste si naposledy lék na osteoporózu, jak bylo předepsáno?

	Počet patientek	Procenta (%)
Odpověď ANO (adherence)	329	93,5
Odpověď NE (non-adherence)	23	6,5

Tab. 29: Otázka M6: Když máte pocit, že lék na osteoporózu nefunguje, přestanete někdy lék užívat?

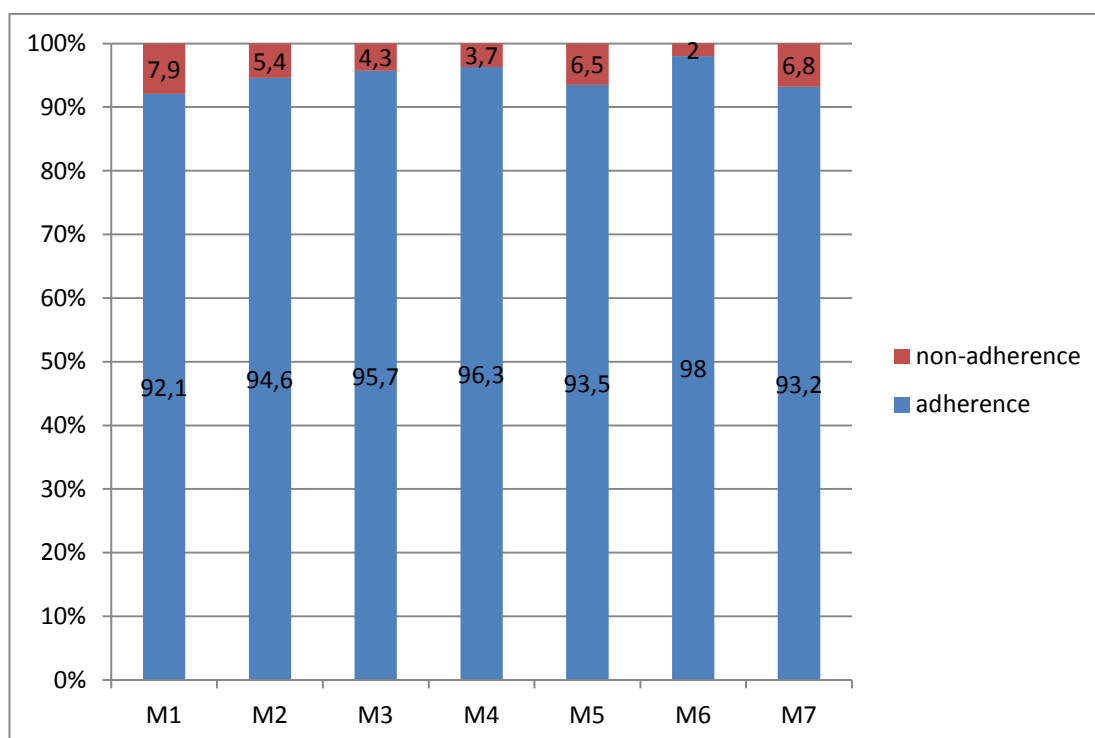
	Počet pacientek	Procenta (%)
Odpověď ANO (non-adherence)	7	2,0
Odpověď NE (adherence)	340	98,0

Tab. 30: Otázka M7: Pro někoho je užívání léků přesně, jak je předepsáno, skutečně nepohodlné. Měla jste někdy pocit, že Vás dodržování léčby osteoporózy obtěžuje?

	Počet pacientek	Procenta (%)
Odpověď ANO (non-adherence)	24	6,8
Odpověď NE (adherence)	329	93,2

V otázkách M1-M7 našeho dotazníku byla adherence u pacientek přes 90 % (viz. Graf 1).

Graf 1: Přehled adherence a non-adherence u jednotlivých otázek OS-MMAS (kromě M8) v %. Celkový počet pacientek u jednotlivých otázek, který představuje 100 %: 353 (otázky M1, M2, M4, M7), 352 (otázky M3, M5), 347 (otázka M6).



OS-MMAS = Moriskyho specifický dotazník dodržování farmakoterapie osteoporózy

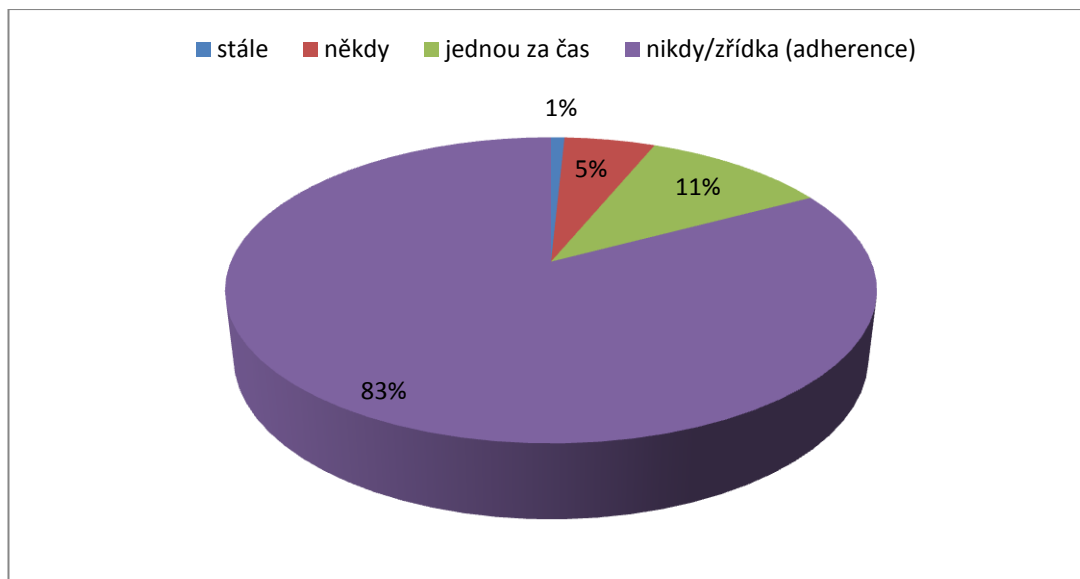
Otázka M1 = otázka č. 1 v Moriskyho specifickém dotazníku dodržování farmakoterapie osteoporózy (analogicky M2-M7)

Graf 2 přináší údaje týkající se pouze otázky M8 Moriskyho specifického dotazníku dodržování farmakoterapie osteoporózy.

Graf 2: Otázka M8:

Jak často je pro Vás těžké si vzpomenout, že si máte vzít lék na osteoporózu?

Na otázku odpověděl následující počet patientek z celkového počtu 355 (100 %): 294 uvedlo nikdy/zřídka, 39 jednou za čas, 19 někdy a 3 stále. Chybějící odpovědi nejsou zahrnuty. Jednotlivé možnosti odpovědi jsou uvedeny ve validních procentech.



3.2.4 Porovnání míry adherence u týdenních a měsíčních LF bisfosfonátů

Jednotlivé kategorie míry adherence jsou vytvořeny podle pokynů autora dotazníku, jak je uvedeno v metodické části.

Míra adherence u týdenních a měsíčních lékových forem BIS se lišila jen nepatrně. U většiny patientek byla zaznamenána vysoká míra adherence, následovaná střední a nejméně patientek dosáhlo nízké míry adherence. Přehledně viz. Tab. 31.

Tab. 31: Dosažená míra adherence na základě OS-MMAS v %.

Adherence založená na OS-MMAS	Celkem (N = 355) (%)	Skupina léčená týdně BIS (N = 131) (%)	Skupina léčená měsíčně BIS (N = 224) (%)
Nízká	5,6	9,2	3,6
Střední	27,1	22,9	29,4
Vysoká	67,3	67,9	67,0

3.3 Diskuze

Osteoporóza je chronické asymptomatické onemocnění, které pacient nijak zvlášť nepocítuje, dokud se neobjeví komplikace – tj. osteoporotické zlomeniny. Někteří pacienti nepovažují za nutné užívat preventivní léčbu, mají strach ze závislosti na lécích či mají odpor k lékům jako nepřirozeným chemickým substancím. [36]

Dříve provedené studie naznačují, že adherence k léčbě osteoporózy je nízká. Problém nedostatečné adherence k léčbě se podle klinických studií týká přibližně poloviny pacientů, proto je důležité se touto problematikou zabývat. [75, 76]

Adherenci k léčbě osteoporózy hodnotí spousta studií pomocí různých metod či jejich kombinací. Existuje řada uznávaných postupů ke zhodnocení adherence, např. rozhovory s pacienty, standardizované dotazníky, laboratorní stanovování hladin léčiva nebo jeho metabolitů v krvi či moči, srovnání počtu předepsaných a vyzvednutých balení, kontrola množství zbývajících dávek či elektronické monitorovací zařízení zabudované do balení s léky (viz. 2.6 Metody hodnocení adherence).

Publikované studie ukazují, že výskyt non-adherence se liší i podle metody použité k hodnocení adherence. Asi nejčastější metodou zjišťování míry adherence (obecně) je analýza vyzvednutých receptů, přičemž v ČR nejvíce informací poskytuje Všeobecná zdravotní pojišťovna. V dostupných studiích je adherence vyjádřována kvantitativně (v procentech) a kvalitativně jako shoda či neshoda s doporučením zdravotníka příp. výrobce.

Naše práce se zabývá subjektivně hodnocenou adherencí pomocí standardizovaných dotazníků. Dotazníkové šetření však nemůže poskytnout zcela objektivní údaje. Je možné, že informace získané od pacientek jsou mírně nadhodnocené, protože pacientky mohly některá fakta zatajit nebo si nemusejí zcela přesně pamatovat své minulé chování. Na druhou stranu můžeme získat údaje o charakteristikách, které jsou vnímány subjektivně, příp. důvody non-adherence.

Garber uvádí, že adherence zjištěná metodou sebehodnocení vykazuje střední až vysokou shodu s jinými metodami zjišťování adherence, přičemž u standardizovaných rozhovorů byly zaznamenány menší shody (např. s měřeními probíhajícími elektronicky) než u standardizovaných dotazníků. [77]

V naší práci jsme použili Moriskyho specifický dotazník dodržování farmakoterapie osteoporózy (OS-MMAS), jenž anonymně vyplnily postmenopauzální ženy z pěti osteocenter v rámci ČR. OS-MMAS vznikl modifikací MMAS a je považován za dotazník s dobrými psychometrickými vlastnostmi a spolehlivostí, takže může poskytnout cenné informace ohledně adherence k léčbě osteoporózy zjišťované na základě vlastní výpovědi. Tento dotazník zkoumá adherenci, která zahrnuje compliance i perzistenci k léčbě osteoporózy. Dotazník také zjišťuje, jestli dodržování léčby osteoporózy pacienty obtěžuje či nikoliv. [73]

5 % žen se odmítlo zúčastnit naší studie, je tedy možné, že se nezajímají o svou nemoc a mohly by tak vykazovat menší adherenci k léčbě. Tato vyřazení uvedená ve výsledcích mohla ovlivnit míru adherence v naší studii.

3.3.1 Obecné sociodemografické a zdravotní charakteristiky studovaného souboru

Mezi zkoumanými skupinami (tj. skupinou léčenou týdně BIS, resp. měsíčně BIS) byly zjištěny jisté odlišnosti. Více zdravotnický vzdělaných žen se vyskytlo ve skupině léčené měsíčně BIS, než ve skupině léčené týdně BIS. Dobré znalosti pacientek o nemoci mohou podpořit adherenci k léčbě.

Ve skupině léčené týdně BIS oproti skupině léčené měsíčně BIS bylo více pacientek, které prodělaly zlomeninu kyčle a byly současnými kuřáčkami. Kouření cigaret může mít vliv na větší počet prodělaných zlomenin kyčle.

Co se týče ostatních charakteristik (věk pacientek, věk nástupu menopauzy, dosažené vzdělání, celkový zdravotní stav a počet konkomitantních Rx léků) nebyl mezi léčenými skupinami zaznamenán významný rozdíl.

Průměrný věk našich pacientek (68,9 let), je srovnatelný s věkem pacientek zařazovaných do studií zaměřujících se na hodnocení adherence k léčbě osteoporózy BIS jako je např. studie publikovaná Carrem a jeho kolegy, Reynoldsem a kol. či Schousboe 2010 a kol. [63, 73, 78]

Průměrný počet léků vázaných na předpis (kromě léků na osteoporózu) v naší studii byl 3, kdežto ve studii provedené Carrem a kol. byl tento počet nepatrně nižší (2,6). Počet předepsaných Rx léků může souviset s rostoucím trendem užívání více léků na nejružnější nemoci. U některých chorob (např. arteriální hypertenze) se doporučuje raději přidat další lék do kombinace, než zvýšit dávku původního léku. Kombinace více léků s odlišnými mechanismy účinku či odlišnou toxicitou může vést k lepší kompenzaci určité choroby. Obecně podle některých studií vyšší počet současně užívaných léčiv je spojen s nižší adharencí, mnohé jiné studie zase ukazují opačnou souvislost. [63, 76]

V mnoha případech bývá osteoporóza diagnostikována až po utrpení zlomeniny. Vyšší procento prodělaných zlomenin bylo zaznamenáno v naší studii (39,1 %) než ve Schousboeově (33,7 %) či Reynoldsově (29,3 %) studii a nepatrně méně než v Carrově studii (42,0 %). Obecně lze říci, že předchozí prodělané zlomeniny mohou ovlivňovat adharenci (perzistenci) k léčbě. [63, 73, 78]

Vyššího a vysokoškolského vzdělání dosáhlo přibližně čtyřnásobně více žen (Schousboe a kol.) či dokonce až šestkrát více žen (Reynolds a kol.) v zahraničních studiích ve srovnání s naší studií. Středoškolsky vzdělaných patientek bylo v naší studii asi dvakrát více než ve studii Reynoldse a nepatrně méně než ve studii publikované Schousboe a kol. Největší procento patientek, které dosáhlo jen základního vzdělání, bylo zaznamenáno v naší studii (asi pětkrát více) oproti zahraničním studiím (Reynolds a kol., Schousboe a kol.). Tyto výsledky se však velmi obtížně srovnávají. Obě studie, se kterými porovnáváme naše výsledky, byly uskutečněny v USA, kde je jiná forma vzdělávacího systému, tedy i jiné úrovně vzdělání než v ČR. Obecně se soudí, že vyšší adharence k léčbě může být spojena s vyšším vzděláním patientek. [73, 78]

Většina patientek hodnotila svůj celkový zdravotní stav jako velmi dobrý, dobrý či uspokojivý. Žádná z porovnávacích studií (Reynolds a kol., Carr a kol., Schousboe a kol.) se nevěnovala tomu, jak patientky vnímají svůj celkový zdravotní stav. Tato otázka však může odrážet i jiné nemoci, které se u patientek objevily. Takže nevypovídá pouze o zdravotním stavu v souvislosti s osteoporózou. Vzhledem k tomu, že osteoporóza se obvykle projevuje asymptomaticky, dokud se neobjeví fraktury, může se většina patientek cítit dobře. Obecně lze říci dle dostupných studií, že údaje o spojitosti mezi zdravotním stavem pacienta a adharencí nejsou konzistentní. [63, 73, 78]

Nepatrně více současných kuřáček se vyskytlo v naší studii oproti studiím provedeným v USA (Reynolds a kol., Schousboe a kol.). Avšak žen, které v minulosti kouřily, bylo dvojnásobně více ve studii Schousboe a kol. než v naší studii. Nekuřáček bylo zaznamenáno asi o čtvrtinu více v naší studii oproti Schousboe a kol. Kouření může být spojeno s non-adherencí (non-perzistencí) k preventivní léčbě zlomenin, ale pokud již způsobí zlomeniny, tak může naopak zvýšit adherenci (perzistenci) k léčbě. [73, 78]

3.3.2 Adherence založená na OS-MMAS

Adherence k léčbě osteoporózy BIS u postmenopauzálních žen není optimální. Mezi klinické následky nízké adherence k léčbě řadíme vyšší riziko výskytu osteoporotických (vertebrálních i non-vertebrálních) zlomenin. [79, 80]

Výskyt non-adherence k léčbě se může lišit i podle metody použité k hodnocení adherence. Uvádíme pouze výsledky subjektivního hodnocení adherence.

Naše výsledky můžeme porovnat s dotazníkovou studií Reynoldse a kol. z roku 2010, která posuzovala adherenci na základě OS-MMAS u postmenopauzálních žen, které užívaly pouze týdenní lékové formy BIS (tj. alendronát či risedronát). Proto budeme hodnotit adherenci jen u respondentek s uvedenou lékovou formou. Do studie bylo zahrnuto 150 pacientek, což je nepatrně více, než tomu bylo v naší studii (131 pacientek). Český autorizovaný překlad našeho dotazníku vychází právě z OS-MMAS použitého v Reynoldsově studii jak je uvedeno v metodické části. Nízké adherence dosáhlo přibližně třikrát více žen v Reynoldsově studii oproti naší studii (30,6 % vs. 9,2 %). Asi o třetinu více pacientek dosáhlo střední adherence v Reynoldsově studii, než v naší studii (32,7 % vs. 22,9 %). Asi u necelé poloviny více žen byla zaznamenána vysoká adherence v naší studii oproti Reynoldsově a kol (67,9 % vs. 36,7 %). [73]

U jednotlivých otázek OS-MMAS (kromě M8) se míra adherence pohybovala přes 90 %, což je velmi dobrý výsledek oproti zahraničním studiím. [73]

Vysokou adherenci k léčbě osteoporózy u českých žen uvádí i studie provedená Vytrisalovou a kol. v roce 2004, na kterou navazujeme, kde u většiny pacientek byla zaznamenána adherence nad 80 %. [64]

Naše výsledky také porovnáváme se studií, která byla provedená Carrem a kol. v roce 2005 prostřednictvím telefonních rozhovorů založených na třech validovaných dotaznících. V Carrově studii uvedlo 20 % žen z počtu 533, že si občas zapomenou vzít lék na osteoporózu, kdežto v naší studii jen asi 8 % žen z počtu 353 uvedlo, že si někdy zapomenou vzít lék na osteoporózu. V Carrově studii však odpovíděly pacientky s častějšími dávkovacími intervaly (denní a týdenní LF), než v naší studii (týdenní a měsíční LF). V naší studii mělo pocit, že lék na osteoporózu nefunguje – přestalo jej užívat (non-peristence) jen 2 % patientek z 347 žen, kdežto u Carrova souboru patientek (533 žen) se 26 % patientek rozhodlo pravidelně nebrat medikaci. [63]

Ve studii provedené Tuzunem a jeho kolegy byl použit dotazník QUALEFFO-41 u 448 patientek s osteoporózou, které užívaly pouze týdenní LF, přičemž část patientek byla edukována (brožury, telefonní rozhovory, interaktivní sezení). 79,1 % patientek uvedlo, že je pro ně obtížné užívat léky podle předpisu, kdežto v naší studii 93,2 % ze 353 žen neobtěžuje dodržování léčby osteoporózy. Dosažení vyššího procenta (adherence) u patientek v naší studii může být ovlivněno tím, že jsme sledovali nejen pacientky užívající alendronát či risedronát, ale také ty, které užívaly ibandronát. Obecně delší dávkovací interval bývá mezi pacienty více preferován, tudíž je méně obtěžuje. [52]

Co se týče užívání léků podle předpisu, uvádíme ještě toto srovnání. 93,5 % z 352 patientek v naší studii uvedlo, že si vzaly naposledy lék na osteoporózu, jak bylo předepsáno, kdežto v Tuzunově studii jen 66,9 % žen uvedlo, že užívá vždy léky podle předpisu. Ve studii Tuzuna a kol. byla hlavním důvodem neužívání léků pravidelně zapomnětlivost, kterou uvedla asi polovina dotázaných. V naší studii většina patientek uvedla, že pro ně není těžké si vzpomenout, že si mají vzít lék na osteoporózu. [52]

Studie Blotmana, kde byla adherence hodnocena pomocí Test d'Evaluation de l'Observance, se zúčastnilo přibližně třikrát více postmenopauzálních žen oproti naší studii. Celkové procento patientek (bez ohledu na LF), u kterých byla zaznamenána nízká a vysoká míra adherence, se příliš nelišilo od našich výsledků, přestože pacientky užívaly odlišné LF BIS v obou studiích. V naší studii dosáhlo vysoké adherence velmi podobné procento žen užívající BIS týdně resp. měsíčně, kdežto u Blotmana byla vysoká adherence zaznamenána u výrazně vyššího procenta žen užívajících týdenní LF než denní LF. [62]

3.3.3 Porovnání míry adherence u týdenních a měsíčních LF bisfosfonátů

Obecně adherence klesá se vzrůstajícím počtem denních dávek léčiva. Prodloužení intervalu na jednou týdně oproti jednou denně obvykle zlepší adherenci, podávání jednou měsíčně již pravděpodobně adherenci příliš neovlivní. [76]

Nenalezli jsme studie, ve kterých by byla porovnávána adherence zjištěná vlastní výpovědí pacientů u týdenních a měsíčních lékových forem BIS.

Dosažená míra adherence na základě OS-MMAS napříč všemi kategoriemi byla u skupiny léčené týdně BIS jen nepatrně odlišná od skupiny léčené měsíčně BIS.

V Carrově studii byla celková míra adherence velmi podobná u denních (49 %) a týdenních (47 %) lékových forem BIS. [63]

Také ve studii provedené mezi českými pacientkami Vytřísalovou a kol. byla míra adherence téměř totožná u denních (95 %) a týdenních (93 %) režimů, přičemž adherence byla významně lepší u pacientek užívajících BIS, než jakákoliv jiná antiresorptiva. [64]

Z uvedených studií, ve kterých byla adherence zjišťována vlastní výpovědí pacienta, vyplývá, že dávkovací interval nehraje příliš velkou roli v ovlivnění míry adherence u léčby osteoporózy BIS. Pokud je však adherence hodnocena jinými metodami (např. pomocí databáze vyzvednutých receptů), se obecně výsledky liší oproti výsledkům získaných na základě vlastní výpovědi pacienta (tj. u týdenních LF bývá většinou zaznamenána vyšší adherence než u denních LF a měsíční LF dosahují přibližně stejných výsledků jako týdenní LF).

4. ZÁVĚR

Z našich výsledků získaných z dotazníkového šetření jsme vyvodili tyto závěry:

- Adherence podle OS-MMAS u jednotlivých otázek M1-M7 byla velmi vysoká (přes 90%).
- Míra adherence dle OS-MMAS u týdenních a měsíčních lékových forem BIS se lišila jen nepatrně.
- U většiny pacientek byla zaznamenána vysoká míra adherence.

5. LITERATURA

1. Broulík P. Osteoporóza a její léčba. Průvodce ošetřujícího lékaře (Farmakoterapie pro praxi / sv. 35). 2. rozšířené vydání. MaxDorf, Praha 2009. ISBN 978-80-7345-176-9. s.11-21.
2. Český statistický úřad.
http://www.hradeckralove.czso.cz/csu/2014edicniplan.nsf/publ/130052-14-n_2014.
22.1.2014.
3. Duquet N. Osteoporosis: treatment and pharmaceutical care. J Pharm Belg 2014; 2: 14-24.
4. Schousboe JT. Cost-effectiveness modeling research of pharmacologic therapy to prevent osteoporosis-related fractures. Curr Rheumatol Rep. 2007; 9: 50-56.
5. Doležal T. Postgraduální medicína. <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/farmakoeconomicke-aspekty-prevence-a-lecby-osteoporozy-412176>.
20.6.2014
6. Kohout P, Pavlíčková. Osteoporóza – dieta bohatá vápníkem. Nakl. Pavla Momčilová, Praha 1995. ISBN: 80-901137-8-8. s. 5, 35, 69.
7. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson V, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women, Osteoporos Int 2013; 24: 23-57.
8. Palička V, Blahoš J, Býma S. Česká lékařská společnost J. E. Purkyně. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Osteoporóza. Novelizace 2011. <http://www.svl.cz/doporucene-postupy/doporucene-postupy-pro-pl-zpracovane-2008-2012/>. 19.6.2014.
9. Hernlund E, Svedborn A, Ivergard M, et al. Osteoporosis in the European Union: medici management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos 2013; 8: 136.
10. Vyskočil V. Osteoporóza a ostatní nejčastější metabolická onemocnění skeletu. Galén, Praha 2009. ISBN 978-80-7262-637-3. s. 26-41; 129-47.
11. Buehring B, Viswanathan R, Binkley N, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on effects and management. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 1019-30.
12. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, et al. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2010; 153: 815-25.

13. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, et al. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr* 2008; 56: 2234-43.
14. Rizzoli R. Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 813-29.
15. Park YS, Kim HS. Prevention and Treatment of Multiple Osteoporotic Compression Fracture. *Asian Spine J* 2014; 8: 382-90.
16. Nowson CA. Prevention of fractures in older people with calcium and vitamin D. *Nutrients* 2010; 2: 975-84.
17. Kocián J. Rady lékařů – Osteoporóza. Erika, Praha 1995. ISBN:80-85612-93-3. s. 7-26, 46, 49.
18. Lukášová J, Smrčková A. Obsah vápníku v mléce a jeho význam. *Veterinářství* 2003; 53: 192-93.
19. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 305-13.
20. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
21. Smith H, Anderson F, Raphael H, et al. Effect of Antal intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women – a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology* 2007; 46: 1852-57.
22. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1815-22.
23. Breuil V. Precautions before starting a treatment for osteoporosis. *Rev Prat* 2012; 62: 204-8.
24. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2081-92.
25. Bayer M, Jeníček J, Kučerová I, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II, část první. *Osteologický bulletin* 2007; 2: 74-81.
26. Pfeifer M, Sinaki M, Gensens P, et al. ASBMR Working Group on Musculoskeletal Rehabilitation. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1208-14.

27. Kanis JA. FRAX[®] WHO Fracture Risk Assessment Tool. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=en>. 22.8.2014.
28. Seeman E, Compston J, Adachi J, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 711–19.
29. Vlček J, Vytřisalová M, a kol. *Klinická farmacie II*. Grada, Praha 2014. ISBN: 978-80-247-4532-9. s. 145-49.
30. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44–47.
31. Cooper C, Carpenter I, Katona C, et al. The AdHOC Study of older adults' adherence to medication in 11 countries. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 1067-76.
32. Silvermann SL, Schousboe JT, Gold DT. Oral bisphosphonate compliance and persistence: a matter of choice? *Osteoporosis Int* 2011; 22: 21-6.
33. Vytřisalová V. Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá. *Remedia* 2009; 19: 225-30.
34. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1493–01.
35. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540–50.
36. Schousboe JT. Adherence with medications used to treat osteoporosis: behavioral insights. *Curr Osteoporos Rep* 2013; 11: 21–9.
37. Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů č. 378/2007 Sb. <http://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378>. 17.8.2014.
38. Duarte JW, Bolge SC, Sen SS. An Evaluation of patients' preferences for osteoporosis medications and their attributes: The PREFER-international study. *Clin Ther* 2007; 29: 488–03.
39. Reichel J. *Kapitoly metodologie sociálních výzkumů*. Grada, Praha 2009. ISBN 978-80-2473-006-6. s. 184.
40. Ministerstvo práce a sociálních věcí. http://www.mpsv.cz/files/clanky/4173/prac_materialy_5.pdf. 15.4.2014.
41. Vytřisalová M. Farmaceutická fakulta v Hradci Králové – Vědecký portál – Výzkumná skupina compliance a souvisejících aspektů – Metody. <http://portal.faf.cuni.cz/Groups/Compliance-related-outcomes/Methods/>. 19.6.2014.

42. Dezii CM. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. *Manag Care* 2001; 10: 42–45.
43. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336: 1114–17.
44. Kendler DL, McClung MR, Freemanthe N, et al. Adherence, preference and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1725-35.
45. MWV Aardex Group. www.mwvaardex.com/index.htm, MeadWestvaco Corporation 2014. 19.6.2014.
46. Bryl N, Horst-Sikorska W, Ignaszak-Szczepaniak M, et al. Influence of social competence of physicians on patient compliance with osteoporosis medications – a study on Polish postmenopausal women. *Ginekol Pol.* 2012; 83: 511-16.
47. Wade SW, Satram-Hoang S, Nadkar A, et al. Impact of medication adherence on health care utilization and produktivity: self-reported data from a cohort of postmenopausal women on osteoporosis therapy. *Clin Ther* 2011; 33: 2006-15.
48. Lau E, Papaioannou A, Dolovich L, et al. Patient´s adherence to osteoporosis therapy: exploring the perceptions of postmenopausal women. *Can Fam Physician* 2008; 54: 394-02.
49. Iversen MD, Vora RR, Servi A, Solomon DH. Factors affecting adherence to osteoporosis medications: a focus group approach examining viewpoints of patients and providers. *J Geriatr Phys* 2011; 34: 72-81.
50. Nielsen D, Ryg J, Nielsen W, et al. Patient education in groups increases knowledge of osteoporosis and adherence to treatment: a two-year randomized controlled trial. *Patient Educ Couns* 2010; 81: 155-60.
51. Guilera M, Fuentes M, Grifolds M, Ferrer J. Does an educational leaflet improve self-adherence to therapy in osteoporosis? *Osteoporosis Int* 2006; 17: 664-71.
52. Tüzün S, Akyüz G, Eskiuyurt N, et al. Impact of the training on the compliance and perzistence of weekly bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled study. *Int J Med Sci* 2013; 10: 1880-87.
53. Solomon DH, Iversen MD, Avorn J, et al. Osteoporosis telephonic intervention to improve medication regimen adherence: a large, pragmatic, randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2012; 172: 477-83.
54. Automatizovaný informační systém léčivých přípravků. MV AISLP 2013.3. Souhrný údajů o přípravcích (SPC).

55. Aspray TJ., Francis RM. Treatment of osteoporosis in women intolerant of oral bisphosphonates. *Maturitas* 2012; 71: 76-8.
56. Rossini M, Di Munno O, Gatti D, et al. Optimising bisphosphonate treatment outcomes in postmenopausal osteoporosis: review and Italian experience. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 728-35.
57. Lai PS, Chua SS, Chan SP. Pharmaceutical care issues encountered by postmenopausal osteoporotic women prescribed bisphosphonates. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 536-43.
58. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003; 14: 259–62.
59. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22.
60. Ziller V, Zimmermann SP, Kalder M, et al. Adherence and persistence in patients with severe osteoporosis treated with teriparatide. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 675-81.
61. McHorney CA, Schousboe JT, Cline RR, Weiss TW. The Impact of osteoporosis medication beliefs and side-effect experiences on nonadherence to oral bisphosphonates. *Curr Med. Res. Opin* 2007; 23: 3137-52.
62. Blotman F, Cortet B, Hilliquin P, et al. Characterisation of Patients with Postmenopausal Osteoporosis in French Primary Healthcare. *Drugs Aging* 2007; 24: 603-14.
63. Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1638-44.
64. Vytrisalova M, Blazkova S, Palicka V, et al. Self-reported compliance with osteoporosis medication – qualitative aspects and correlates. *Maturitas* 2008; 60: 223–29.
65. Hadji P, Ziller V, Gamerding D, et al. Quality of life and health status with zoledronic acid and generic alendronate – a secondary analysis of the Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2043-51.
66. Lai PS, Chua SS, Chong YH, Chan SP. The effect of mandatory generic substitution on the safety of alendronate and patient's adherence. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1347-55.

67. Van den Bergh JP, Bouts ME, van der Veer E, et al. Comparing tolerability and efficacy of generic versus brand alendronate: a randomized clinical study in postmenopausal women with a recent fracture. *PLoS One* 2013; 8: e78153.
68. Olszynski WP, Adachi J, Davison J, et al. Disintegration times of brand and generic bisphosphonates available in Canada. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 125.
69. Shakweh M, Braw-Osuna J, Ponchel G. Comparative in vitro study of oesophageal adhesiveness of different commercial formulations containing alendronate. *Eur J Pharm Sci* 2007; 31: 262-70.
70. Carnevale V, Nieddu L, Romagnoli E, et al. Osteoporosis intervention in ambulatory patients with previous hip fracture: a multicentric, nationwide Italian survey. *Osteoporos Int* 2006; 17: 478-83.
71. Besser SJ, Anderson JE, Weinman J. How do osteoporosis patients perceive their illness and treatment? Implications for clinical practice. *Arch Osteoporos* 2012; 7: 115-24.
72. Bennell KL, Matthews B, Greig A, et al. Effects of an exercise and manual therapy program on physical impairments, function and quality of life in people with osteoporotic vertebral fracture: a randomised, single-blind controlled pilot trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11: 36.
73. Reynolds K, Viswanathan HN, O'Malley CD, et al. Psychometric properties of the Osteoporosis-specific Morisky Medication Adherence Scale in postmenopausal women with osteoporosis newly treated with bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 659–70.
74. Matoulkova P, Krulichova IS, Macek K, et al. Chronically Ill Czech Patients' Beliefs About Medicines The Psychometric Properties and Factor Structure of the BMQ-CZ. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2013; 47: 341-48.
75. Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1311–17.
76. Silverman SL, Gold DT. Compliance and persistence with osteoporosis therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 118–22.
77. Garber MC, Nau DP, Erickson SR, et al. The concordance of self-report with other measures of medication adherence: a summary of the literature. *Med Care* 2004; 42: 649-52.

78. Schousboe JT, Dowd BE, Davison ML, et al. Association of medication attitudes with non-persistence and non-compliance with medication to prevent fractures. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1899-09.
79. Imaz I, Zegarra P, González- Enríquez J, et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2010; 21: 1943-51.
80. Rabenda V, Hiligsmann M, Reginster JY. Poor adherence to oral bisphosphonate treatment and its consequences: a review of the evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2303-15.

6 PŘÍLOHY

6.1 DOTAZNÍK 1 – DOTAZNÍK PRO PACIENTKY S OSTEOPORÓZOU

DOTAZNÍK PRO PACIENTKY S OSTEOPORÓZOU

Získané informace jsou důvěrné a budou použity jen k výzkumným účelům pro zjištění vztahu pacientů k léčbě osteoporózy. Děkujeme Vám za ochotu, Vaše odpovědi přispějí ke zlepšení léčby. **Prosím odpovězte nebo zaškrtněte okénko s Vaší odpovědí.**

Věk: _____

Menopauza (přechod) ve věku: _____ let

1. **Žijete sama?** ☐ ano
☐ ne

2. **Jak dlouho se léčíte s osteoporózou?** (přibližně, počet měsíců či let) _____

3. **Utrpěla jste již zlomeninu následkem osteoporózy?**

☐ ano Kolikrát? _____ Specifikujte jakou(é): (páteř, kyčel atd.) _____
☐ ne

4. **Kouříte?**

☐ ano
☐ dříve jsem kouřila
☐ ne

5. **Vaše nejvyšší dosažené vzdělání je:**

<input type="checkbox"/> základní	
<input type="checkbox"/> vyučena	
<input type="checkbox"/> středoškolské	<input type="checkbox"/> zdravotnické
	<input type="checkbox"/> jiné
<input type="checkbox"/> vysokoškolské	<input type="checkbox"/> zdravotnické
	<input type="checkbox"/> jiné

6. Svůj celkový zdravotní stav považujete (dlouhodobě) za:

- ☐ velmi dobrý
☐ dobrý
☐ uspokojivý
☐ špatný
☐ velmi špatný

7. Prosíme o vyplnění následující tabulky týkající se Vašeho léku na osteoporózu (kromě vápníku a vitamínu D):

Název Vašeho léku:	Vaše odpovědi
a) Jakou tekutinou lék zapijíte?	
b) Jakým množstvím?	
c) Jak dlouho poté zůstanete ve vzpřímené poloze?	minut
d) Jak dlouho poté snídáte (najíte se)?	minut
e) Zapijíte s tímto lékem současně ještě jiné léky?	<input type="checkbox"/> ano <input type="checkbox"/> ne

8. Užíváte nyní nějaké léky nebo potravní doplňky na léčení či prevenci osteoporózy, které jste si sama koupila v lékárně?

- ☐ ano Jaké? _____
☐ ne

9. Kolik jiných léků předepsaných lékařem kromě léků na osteoporózu nyní užíváte? ____

Moriskyho specifický dotazník dodržování farmakoterapie osteoporózy, ©OS-MMAS

Uvedla jste, že užíváte lék na osteoporózu. Lidé mohou mít s užíváním léků různé potíže a nás zajímají Vaše zkušenosti. Neexistuje správná nebo špatná odpověď. Prosím odpovězte na každou otázku na základě svých vlastních zkušeností s předepsaným lékem na osteoporózu (kromě vápníku a vitaminu D).

Prosím odpovězte na každou otázku zaškrtnutím okénka, které nejlépe vystihuje Vaši odpověď.

1. Zapomínáte si někdy vzít předepsaný lék na osteoporózu (kromě vápníku a vitaminu D)?	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
2. Lidé si někdy nevezmou lék z jiných důvodů, než že by zapomněli. Když se zamyslíte nad posledními čtyřmi týdny, stalo se Vám, že jste si nevzala lék na osteoporózu?	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
3. Vzala jste si někdy méně nebo jste úplně přerušila užívání léku na osteoporózu, aniž byste to řekla svému lékaři, protože Vám po léku bylo hůř?	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
4. Zapomenete si někdy vzít lék na osteoporózu s sebou, když cestujete nebo odejdete z domova?	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
5. Vzala jste si naposledy lék na osteoporózu, jak bylo předepsáno?	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
6. Když máte pocit, že lék na osteoporózu nefunguje, přestanete někdy lék užívat?	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
7. Pro někoho je užívání léků přesně, jak je předepsáno, skutečně nepohodlné. Měla jste někdy pocit, že Vás dodržování léčby osteoporózy obtěžuje?	<input type="checkbox"/> ano	<input type="checkbox"/> ne
8. Jak často je pro Vás těžké si vzpomenout, že si máte vzít lék na osteoporózu? <input type="checkbox"/> nikdy/zřídka <input type="checkbox"/> jednou za čas <input type="checkbox"/> někdy <input type="checkbox"/> celkem často <input type="checkbox"/> stále		

Dotazník zjišťující názory na léky (S11)

- Rádi bychom se Vás zeptali na **Váš názor na léky, které Vám byly předepsány na léčbu osteoporózy.**
- Předkládáme Vám názory, které mají jiní lidé na svoje léky.
- Prosím vyznačte, do jaké míry souhlasíte nebo nesouhlasíte s předloženým tvrzením zaškrtnutím příslušného okénka v tabulce.

Žádná odpověď není správná ani špatná. Zajímá nás pouze Váš osobní názor.

Váš názor na léky k léčbě osteoporózy	plně souhlasím	souhlasím	nevím	nesouhlasím	zásadně nesouhlasím
Moje zdraví v současnosti závisí na mých lécích.					
Znepokojuje mě, že musím užívat léky.					
Můj život by byl bez mých léků nemožný.					
Někdy se obávám dlouhodobých následků mých léků.					
Bez mých léků bych byla velmi nemocná.					
Moje léky jsou pro mě záhadou.					
Moje zdraví bude v budoucnosti záviset na lécích, které nyní užívám.					
Léky, které užívám, narušují můj život.					
Někdy se obávám, zda se nestanu příliš závislá na svých lécích.					
Moje léky mě chrání před tím, aby se mi přitížilo.					
Tyto léky mně způsobují nepříjemné nežádoucí účinky.					